

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

N° 92

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Joseph, Michel, Marie GALLAND

né le 27 septembre 1929 à Nantes (L. A.))

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 février 1958

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE L'AGAMMAGLOBULINEMIE CONGENITALE

Président

Mr. JULIEN MARIE

Professeur

EDITIONS A G E M P 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

N° 92

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Joseph, Michel, Marie GALLAND

né le 27 septembre 1929 à Nantes (L. A.))

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 février 1958

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE L'AGAMMAGLOBULINEMIE CONGENTALE

Président

Mr. JULIEN MARIE

Professeur

EDITIONS A G E M P 40 RUE PASCAL PARIS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	OLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutiques générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	MM. CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	{ LOEPER (J.)
	{ RICHT (G.)
	{ DEJOURS (P.)
Physiologie	{ ROUCAYROL (J.-Cl.)
	{ SCHERRER (J.)
	{ KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.)
	{ TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	MM. REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	{ Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	{ — N...
	{ Cochin LEGER (L.)
	{ Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	{ Saint-Antoine GOSSET (J.)
	{ Salpêtrière SICARD (A.)
	{ Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — (Foch)	PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	{ Bicêtre DEPARIS (M.)
	{ Broussais MILLIEZ (P.)
	{ Cochin BROUET (G.)
	{ Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	{ Lariboisière SÈZE (S. de)
	{ Pitié DREYFUS (G.)
	{ Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
	{ Saint-Antoine BOUDIN (G.)

MM.

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	{ Baudelocque
	{ Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MERGER (R.)
— — (Cochin)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	OFFRET (G.)
Clinique de pédiatrie	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	THIEFFRY (S.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	BERNARD (E.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DECHAUME (M.)
Clinique toxicologique	ROUX (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	GAULTIER (M.)
— — (Necker)	JUDET (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	ABOULKER (P.)
Sémiologie médicale (A. Chantin)	COUVELAIRE (R.)
— — (Lariboisière)	LAPLANE (R.)
— — (Pitié)	DOMART (A.)
— — (Rothschild)	BOUVRAIN (Y.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	RAMBERT (P.)
	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	{ ANDRÉ (R.)
	{ BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
	POLONOVSKI (Cl.)
Pédiatrie	ROYER (P.)
	KREIS (B.)
Pneumo-Phtisiologie	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.		MM.	
Anatomie pathologique . . .	GOUYEON (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique . .	SCHWARTZ (D.)
---	---------------

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque . .	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

qui nous a fait l'honneur de présider
cette thèse.

A Monsieur le Professeur DELAITRE.

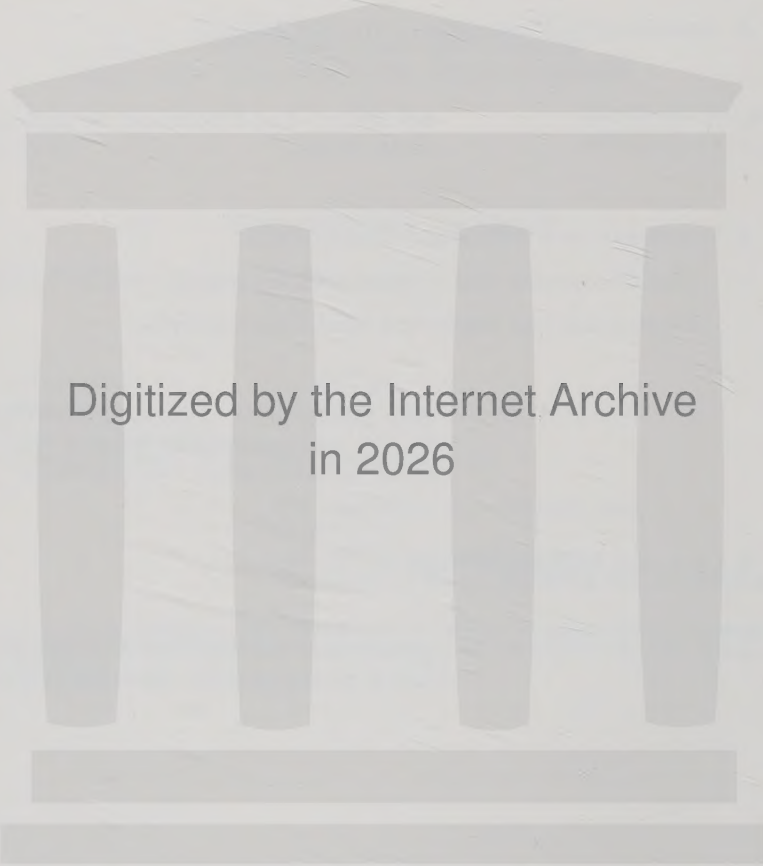
Ancien interne des Hôpitaux de Paris.

Professeur de Médecine Médicale Infantile,

qui, après nous avoir fait bénéficier
de son enseignement, nous a tant aidé
dans la réalisation de ce travail.

A tous nos Maîtres d'Angers.

qu'ils trouvent ici l'expression de
notre respectueuse reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

- INTRODUCTION -

Le but de ce travail est de rapporter une observation suivie pendant plus de deux ans, d'une enfant ayant présente, depuis la naissance, des poussées infectieuses à répétition, poussées infectieuses dont la seule explication a été l'absence de gamma globulines à l'électrophorèse sur papier.

Cette maladie nouvelle, l'AGAMMAGLOBULINEMIE, qui a été identifiée pour la première fois en Amérique par BRUTON dans des conditions analogues aux nôtres, mérite d'être plus connue, car il est plausible que, jusqu'ici, nombre de cas aient passé inaperçus.

Nous n'avons nullement la compétence nécessaire pour envisager les nombreux problèmes que posent la question des gamma globulines et leur rôle dans l'immunité. Nous voudrions seulement nous contenter de rappeler ici quelques faits essentiels qui serviront de point de départ pour aborder les sujets :

1° - Les gamma globulines sont les protéines du plasma ou du sérum qui migrent de la façon la plus lente quand on fait passer un courant continu pendant un temps donné à travers une solution protéique. On définit habituellement cette mobilité en disant qu'elle est inférieure à $2,8 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ S}^{-1}$. Cette mensuration étant faite dans les conditions habituelles, à savoir tampon au véronal pH 8,6 et force ionique 0,1 M (Bernheim).

2° - Cette électrophorèse peut être faite suivant plusieurs méthodes:

a) Grâce à l'appareil de TISELIUS utilisant un tube en U et permettant de préciser les résultats par les pics successifs d'albumine, alpha 1, alpha II, bêta et gamma.

b) L'électrophorèse sur papier buvard ; sur ce papier se

placent, suivant leur degré de mobilité, les différentes fractions protéiques : plus elles sont abondantes, plus la coloration est intense. On la mesure au photomètre. Elle a le grand avantage d'être rapide et de n'utiliser qu'une très petite quantité de sérum : 0,02c. cubes. Son inconvénient est la variabilité des résultats suivant les observateurs. On y pallie jusqu'à un certain point par les comparaisons avec un sérum supposé normal et il est certain qu'on ne peut y attacher une valeur suffisante que si l'électrophorèse est pratiquée par un observateur rompu à cette méthode, ayant fait de très nombreuses électrophorèses dans des cas variés, cela seul permet d'attacher au résultat fourni, une précision dont la clinique peut se contenter.

c) Enfin, l'immuno-électrophorèse permet d'étudier par comparaison le sérum du sujet en cause et un sérum animal préalablement immunisé contre le sérum étudié.

3° - L'intérêt essentiel des gamma globulines, c'est qu'elles sont des protéines antigéniques et ce qui nous intéresse en clinique, ce sont leurs rapports avec les anticorps.

En gros, le sérum d'un sujet privé de gamma globulines est très déficitaire en anticorps et c'est là la raison qui permet d'expliquer le pourquoi des poussées infectieuses chez un malade agammaglobulinémique. Il a été démontré qu'anticorps et gamma globulines partagent les mêmes propriétés physiques, chimiques, électrophorétiques et l'énorme majorité (98 % suivant TISELIUS) des anticorps se trouvent dans les gamma globulines.

Toutefois, sur ce point, il importe de marquer les réserves suivantes :

a) Gamma globulines et anticorps ne sont pas identifiables, car certains anticorps peuvent être inclus dans les fractions beta et même alpha globulines ; d'autre part, certaines gamma globulines ne sont pas spécifiques.

Nos connaissances actuelles ne nous permettent pas de savoir avec précision, comment se forment les anticorps aux dépens des gamma globulines normales. On admet que ces dernières sont modifiées par les antigènes ; cette élaboration se faisant à partir des acides aminés constituant la chaîne de polypeptides. Le siège de la formation des anticorps serait le tissu réticulo-endothélial, en particulier, les plasmocytes jeunes très basophiles. Du reste, cette formation ne résulterait pas uniquement de l'action des antigènes, mais résulterait également de l'apport alimentaire variable d'acides aminés. Elle dépendrait de diverses circonstances, dont l'âge du sujet et le taux de protéines.

Ainsi formées, au niveau du tissu réticulo-endothélial, les globulines vont ensuite se répartir, pour une moitié, dans le secteur vasculaire et pour une autre moitié, dans le secteur extra-vasculaire de la paroi des vaisseaux, tissu conjonctif, espaces interstitiels. Nous intéressent, ici, par définition, les gamma globulines vasculaires.

4° - Quant au taux des gamma globulines dans le sang, il est variable d'un sujet à l'autre, cette variabilité allant jusqu'à 25 % ; il est variable, également, suivant le procédé de l'électrophorèse, moins élevé dans l'électrophorèse libre de TISELIUS ; de l'ordre de 15 % environ du taux des protides dans l'électrophorèse sur papier ; souvent supérieur dans la technique de l'immuno-électrophorèse.

Il paraît démontré que ce taux de gamma globulines est relativement élevé à la naissance, correspondant à peu près au taux mesurable dans le sérum du cordon ombilical, puis il s'abaisse ensuite progressivement jusque vers 3 mois, où il atteint souvent 1/4 du taux constaté à la naissance. Il reste faible entre 3 et 9 mois et cela entraîne deux conclusions d'ordre pratique :

- La faible immunité de l'enfant au cours de la première année peut être considérée comme parallèle au taux faible des gamma globulines.

- En deuxième lieu, il est essentiel, quand on parle d'agammaglobulinémie, de tenir compte du taux normalement faible des gamma globulines pendant la première années. La méconnaissance d'une telle notion risquerait d'entraîner des erreurs de diagnostic.

En fait, au cours d'un grand nombre d'électrophorèse, pratiquées systématiquement, soit chez des enfants bien portants, soit chez des nourrissons atteints des maladies les plus variées, nous avons constaté des différences très grandes dans la proportion des gamma globulines et dans certains cas, où on aurait pu parler, en s'en tenant uniquement aux constatations du buvard électrophorétique, d'agammaglobulinémie.

De ces notions théoriques très rapidement esquissées et pour lesquelles nous avons fait des emprunts à la remarquable thèse de GILLY, faite sous la direction du Professeur BERNHEIM, nous retiendrons les faits suivants :

- 1) L'interprétation parfois difficile d'une électrophorèse sur papier, mode pratique, mais non exact, des diverses dissociations des protéines. Elle ne prend toute sa valeur que grâce à la comparaison avec un sérum normal et surtout la confrontation avec de nombreuses autres électrophorèses faites par le même biologiste entraîné.

2) La difficulté qu'il y a à porter, au cours de la première année, le diagnostic d'hypo ou d'agammaglobulinémie ; chez un malade plus grand, un déficit total des gamma globulines à l'électrophorèse sur papier a une valeur diagnostique beaucoup plus grande.

3) On ne peut conclure d'une façon absolue de l'absence de gamma globulines à l'absence d'anticorps. Ce fait explique l'éventualité parfois constatée d'hypogammaglobulinémie chez des enfants normaux et toute observation d'agammaglobulinémie à l'électrophorèse ne prend d'intérêt que par le contexte fourni par l'observation clinique. C'est dire qu'avant que soient résolus les divers problèmes très discutés des gamma globulines, la seule chose essentielle, pour l'instant, est de produire des observations suivies aussi longtemps que possible, où seront mises en évidence des poussées infectieuses à rechutes, sans autre explication valable que celle d'une agammaglobulinémie et, par ailleurs, l'incidence sur l'évolution du traitement substitutif par les gamma globulines.

C'est dans cet esprit que nous voulons consigner les détails de l'unique observation qui forme le sujet de cette thèse ; il se trouve qu'elle a été la première publiée en France, d'agammaglobulinémie ; mais l'évolution définitive n'en était alors pas connue ; il nous paraît donc spécialement utile maintenant que nous connaissions sa conclusion, d'en donner l'histoire complète, avec les examens biologiques et les tentatives thérapeutiques dont notre malade a été l'objet.

Mais, au préalable, nous voudrions esquisser l'histoire de l'agammaglobulinémie congénitale en passant rapidement en revue les principaux cas qui ont servi de base à sa description.

- HISTORIQUE - ---

Cette histoire est récente ; l'agammaglobulinémie entre dans la Clinique avec BRUTON en 1952. Le malade dont il avait eu à s'occuper était un petit garçon de 7 ans 1/2. Depuis 3 ans, 19 épisodes infectieux graves s'étaient succédés chez lui : 5 otites, 3 pneumonies, 3 oreillons, 2 septicémies à pneumocoque, des épisodes rhino-pharyngés et entéritiques. L'examen clinique était négatif ; la formule sanguine montrait une leucocytose polynucléaire, les protides étaient à 60 grs avec un rapport A/G à 1,8. Mais trois faits intéressent l'affection :

- a) - L'existence d'un Schick positif, malgré la vaccination antidiphthérique.
- b) - L'absence d'anticorps typhiques et paratyphiques après vaccin T.A.B.
- c) - Et surtout, l'absence de gamma globulines sur les électrophorèses répétées.

Sur ces deux éléments, clinique et biologique, qui restent actuellement les faits essentiels, BRUTON pratiqua un traitement de gamma globulines et en injecta mensuellement 20 cc. Disparition des accidents infectieux. Et même, ce qui depuis a été rarement retrouvé, on note : sur l'électrophorèse, la réapparition d'un pic de gamma globulines.

Dès la même année 1952, BRUTON présente deux nouveaux cas d'agammaglobulinémie, cette fois avec GITLIN et JANEWAY, encore ici des infections sans fin, survenues chez des enfants de 9 ans ; depuis leur premier âge : pyodermite, otites, pneumonies, méningites, arthrites, s'étaient succédées. L'examen clinique reste négatif ; pas de gamma globulines à l'électrophorèse sur papier, des quantités très minimales par les méthodes immuno-chimiques.

En 1953, c'est 9 garçons que JANEWAY et GITLIN observent et dont la description répond grosso modo au premier cas publié. Cette exclusivité de l'atteinte du sexe masculin jusque là, frappe JANEWAY, qui pense que l'agammaglobulinémie est liée à une tare héréditaire intéressant uniquement les garçons.

De bons résultats sont obtenus par les injections mensuelles de gamma globulines et JANEWAY pense pouvoir fixer la posologie de ces injections à 100 mill. par kilo.

Puis, ce sont les quatre cas publiés en 1954 par CORBEEL, LAHAY et GUEST : trois garçons et 1 fillette, ce qui donne un démenti à la notion sur l'exclusivité masculine de la maladie. de ces trois garçons, le premier est un nourrisson qui, dès l'âge de 7 mois commença à présenter une série d'infections rhino-pharyngées et d'infections pulmonaires. De plus, on note chez lui, une infection à virus, une varicelle prolongée pendant 50 jours, et, enfin, une hépatomégalie et des troubles de la crasse sanguine. C'est également une série d'infections respiratoires qui frappe le deuxième enfant entre 2 et 7 ans. Chez lui aussi, on retrouve une hépatomégalie et des troubles de la crasse sanguine. Quant au troisième, il avait été vu à l'occasion de poussées de staphylococcie cutanée ne cédant pas aux antibiotiques. A cette atteinte cutanée, succèdent une pleurésie purulente, puis une ostéite costale fistulisée après drainage de la plèvre. Quant à la fillette, âgée de 11 ans, elle avait présenté 10 pneumonies, presque toutes à droite, et on constatait radiologiquement une bronchoctasie du lobe inférieur droit. Une lobectomie pratiquée pour celle-ci, eut des suites opératoires difficiles, en raison d'un certain nombre d'incidents infectieux pleuro-bronchiques.

En tout état de cause, ces quatre cas étaient reliés par la triple caractéristique de toutes ces agammaglobulinémies : les infections répétées, l'absence de gamma globulines aux électrophorèses et les résultats variables des injections de gamma globulines.

Les observations ultérieures confirment ces caractéristiques. Dans le cas observé par JEAN aux Etats-Unis, il s'agit d'un enfant de 7 ans 1/2 qui présente, comme l'un des malades de GUEST et CORBEEL, des infections broncho-pulmonaires à répétition et une dilatation bronchique avec des gamma globulines à 1 % des protéines totales.

O'BRIEN décrit une observation assez curieuse où le traitement par les gamma globulines est mis en échec, alors que, fait paradoxal, l'électrophorèse est influencée favorablement.

Le malade de LASKI présente au moment de chaque poussée infectieuse, une leucopénie avec neutropénie, ce qui est là un fait, digne de remarque.

La première observation française fut publiée en 1955 par DELAITRE et FONTY à la Société médicale des Hôpitaux de Paris ; agammaglobulinémie découverte chez une petite fille de 14 mois, avec succès thérapeutique pendant les premiers mois ; nous ne nous étendrons pas, car c'est leur observation complétée qui fait l'objet du présent travail.

Signalons les cas publiés par KULNEFF. Leur intérêt particulier c'est qu'il s'agissait de deux frères et d'un proche parent.

Plus récemment, en France, des études documentées de ROYER et CORBEEL, puis de BERNHEIM avec FRANCOIS et GILLY ; enfin de J. MARIE et P. ETIENNE, ont fait connaître aux lecteurs français, la maladie de Bruton. Ce sont deux observations qui ont permis d'étayer les publications de BERNHEIM, FRANCOIS et GILLY ; elles ont servi de base à la thèse de ce dernier auteur. Sur ces deux observations, nous retrouvons une fille, comme dans le cas de DELAITRE et FONTY. Elle a présenté à 1 mois 1/2 une pneumopathie aiguë, ensuite une staphylococcie de la face, sensible à l'Erythromycine, mais qui récidive à 4 mois. Le fait intéressant est que les injections mensuelles de gamma globulines n'empêchent pas la récidive des pyodermites et nous retrouvons là, un caractère sur lequel nous insisterons lors de l'évolution de la maladie.

L'autre malade est un garçon chez qui se succèdent presque depuis la naissance, des épisodes, la plupart cutanés, et dont l'un a été de type septicémique. Ces épisodes cèdent bien aux antibiotiques, mais leur récidive amène à pratiquer une électrophorèse de Tiselius, qui assure le diagnostic et que confirment les résultats d'une immuno-électrophorèse.

Ce sont également, deux observations que publient J. MARIE et ETIENNE ; il s'agit dans la première, d'un garçon de 3 ans au moment du diagnostic ; les poussées rhino-pharyngées et broncho-pulmonaires constituent le leit-motiv de son histoire. Une étude biologique très poussée montre que les électrophorèses de Tiselius et les immuno-électrophorèses, l'absence complète de gamma globulines. Il n'y a pas d'autre modification des protides ; les divers tests de la coagulation sont normaux et on note une absence d'iso-hémagglutinines anti A et anti B comme les auteurs américains y avaient déjà insisté. Une amélioration s'observe par le traitement substitutif. Il n'est pas sans intérêt de préciser que chez cet enfant, dernier d'une famille de 8, trois sont déjà décédés en bas-âge au cours d'incidents infectieux. Chez l'un d'eux, pendant plusieurs années, des otites, des infections cutanées s'étaient succédées. Quant à leur deuxième malade, il était âgé de 23 ans et l'électrophorèse est venue, tardivement, donner l'explication du nombre anormal de rhino-pharyngites et de bronchites survenues depuis la petite enfance, des deux diphtéries et des 30 épisodes pulmonaires qu'il avait présenté

depuis l'âge de 11 ans. Ces épisodes avaient laissé derrière eux, à titre de séquelles probables, des dilatations bronchiques importantes, intéressant le lobe inférieur gauche, siège habituel de ces pneumopathies. Là encore, coagulation normale et absence d'iso-hémagglutinines. Amélioration indiscutable, mais non totale, par les gamma globulines.

Et au terme de cette brève esquisse historique, nous marquerons de nouveau l'intérêt de la thèse de GILLY, le premier travail d'ensemble consacré en France aux déficits en gamma globulines ainsi que l'étude publiée par le Centre International de l'Enfance à l'occasion du séminaire consacré, en décembre 1954 à Paris, à l'étude des gamma globulines. Les exposés de JANEWAY et les discussions qui ont suivi, ont apporté alors des précisions de grande valeur sur le sujet. Tous ces travaux ont permis de mettre en lumière une affection dont les caractéristiques cliniques et biologiques sont, mises à part quelques variations, assez schématiques. Avant de les évoquer, nous désirons rapporter en détail notre observation.

- OBSERVATION -

Marie-Hélène G.....

Nous est adressée le 25 mars 1954, à l'âge de 15 mois, parce qu'elle présente pratiquement depuis sa naissance, de nombreux épisodes infectieux.

Ant. Famil. Père : bronchites fréquentes, bien portant par ailleurs. Mère : bien portante. Se plaint seulement de troubles dyspeptiques d'apparence fonctionnelle. Depuis 2 ans environ, elle a assez fréquemment des furoncles.

A.C. : 2 autres enfants : l'un de 15 ans, qui, en dehors d'une primo infection faite il y a 5 ans, se porte bien ; l'autre de 11 ans, bien portant.

A.P. : L'enfant est née à terme avec un poids de naissance de 4 kg. On constate que dès les premiers jours l'enfant a une éruption de "boutons" sur la tête et les joues, mais la croissance paraît à peu près normale les premiers mois. A 4 mois, trachéo-bronchite. A 6 mois, furoncles et abcès sous-cutanés qui se reproduisent à plusieurs reprises les mois suivants, en juillet et août 1953. En Octobre 1953, à 10 mois, on signale l'existence d'une lésion péri-oculaire suppurée avec gros oedème de la paupière, qui persiste 15 jours, puis la lésion cutanée disparaît, à cela près que l'enfant a de temps en temps des lésions minimales de pyodermite. A 13 mois, l'enfant commence à faire des poussées fébriles qui se répètent tous les 3 ou 4 jours ; la température monte à 39°. On porte le diagnostic de rhino-pharyngite dont toutes les poussées cèdent très rapidement à la prise de sulfamides per os en suppositoires. C'est dans ces conditions, qu'elle nous est adressée.

A L'EXAMEN : le 25 mars 1954, apparence un peu souffreteuse, mais le poids est aux environs de la moyenne : 9 kg 500. 10 dents.

L'auscultation pulmonaire et cardiaque est négative. Le foie et la rate sont normaux. On ne trouve en tout et pour tout que quelques ganglions inguinaux.

Signalons que l'alimentation de l'enfant est normale : une bouillie le matin, une purée, jambon, compote le midi, une tasse de lait et biscuits à 16 h ; un potage le soir.

EN SOMME se pose le diagnostic étiologique de poussées fébriles répétées et fréquentes depuis deux mois, cèdent facilement aux sulfamides et pour lesquelles l'examen physique ne donne aucune explication.

On fait pratiquer un certain nombre d'examens en vue de découvrir une origine à la fièvre :

- cuti-réaction à la tuberculine négative à 2 reprises.
- radiographie pulmonaire normale.
- examen des oreilles négatif.
- numération globulaire : légère anémie orthochrome ; 3.800.000 hématies, 80 % d'hémoglobine, V.G. : 1,04. Très légère leucocytose avec G.B. à 12.100 - polyneutros 38 - eosinos 6 - baso 1 - lymphos et moyens monos 49 - monocytes 6.
- examen bactériologique des urines négatif.

On élimine dans ces conditions une cause banale de poussées fébriles à répétition : bacillose, pyélonéphrite, hémopathie, on évoque la possibilité d'une infection septicémique atténuée due au staphylocoque en raison de la contamination familiale possible et des accidents cutanés que l'enfant a présentés à plusieurs reprises.

Un traitement d'attente de Chloromycétine 0,50 en suppositoires est prescrit et pendant sa durée, la température reste à peu près normale; dès qu'il cesse, les poussées fébriles réapparaissent et l'enfant nous est renvoyée le 29 avril 1954 ; elle est hospitalisée en Clinique.

On pratique à nouveau : cuti, examen O.R.L., examen des urines : ils restent normaux. L'hémoculture également restera stérile. Une nouvelle numération montre : 4.520.000 G.R. avec 10.400 G.B. et 74 polyneutros. Une copro-culture est négative pour les bacilles du groupe salmonella, shighella, escherichia coli. Dans la gorge, la recherche de bacille diphtérique est négative ainsi que celle des fuso-spirilles. On isole seulement un colibacille abondant. Mais surtout, dans le cadre des examens pratiqués, le dosage des protides sanguins attire l'attention :

1°) - L'anomalie du rapport A/G. : alors que les protides totaux sont à 60 gr, on note 48 gr de sérum-albumine et 12 gr de sérum globuline ; donc rapport A/G à 4 par la technique de Delsall.

2°) - La réaction de Kunkel au sulfate de zinc, qui marche de pair avec les gamma globulines, donne un résultat spécialement bas : 1 au photomètre.

3°) - L'électrophorèse montre une absence totale sur le buvard de gamma globulines. Voici du reste, les chiffres trouvés :

- albumine.....61,9
- alpha I..... 7,2
- alpha II18,9
- beta..... 12 %
- gamma..... 0

C'est alors qu'on met en avant l'hypothèse diagnostique d'une AGAMMAGLOBULINEMIE CONGENITALE facilitant chez cette enfant, depuis la naissance, les accidents infectieux cutanés et les rhino-pharyngites.

Comme une poussée thermique survenue à l'âge de 4 mois, s'accompagnait d'une adénoïdite nette, on fait pratiquer le 10 mai, un curetage du cavum précédé et suivi d'injections quotidiennes de Pénicilline à la dose de 400.000 unités par jour, pendant 15 jours. Pendant toute la durée du mois de mai, la température reste normale. A peine la Pénicilline supprimée, une poussée de température à 40° se produit. On conseille alors au médecin traitant de commencer des injections de gamma globulines : la première est faite le 15 juin, la seconde le 16 juillet, à la dose de 3 cc. de gamma globulines d'origine placentaire à 10 %. Les premiers résultats sont encourageants : après la première injection de gamma globulines et sans que l'enfant reçoive d'autre traitement, elle reste trois semaines sans fièvre. Mais au bout de 3 semaines, réapparition de la fièvre : une poussée à 38°5, l'autre à 39° ; enfin une à 40° le 13 juillet ; donc un mois après l'injection de gamma globulines. Une deuxième injection est faite le 16 juillet. L'enfant est revue le 21 juillet : elle n'a pas de fièvre, mais garde une infection fréquente du nez et des yeux ; tousse souvent, surtout la nuit, présente des râles de bronchite. On conseille alors de pratiquer toutes les trois semaines, et éventuellement tous les 15 jours, une injection de gamma-globulines et on y ajoute un traitement de Pénicilline per os, 6 jours sur 7.

Pendant le mois d'août 1954, l'enfant fait deux ou trois fois une poussée thermique à 39° attribuée à une éruption dentaire. Elle reçoit le 4 août, une piqûre de gamma globulines. 15 jours après, épisode thermique entre 38° et 39° avec diarrhée. Découverte d'une

otite purulente bilatérale. La température tombe après paracentèse. Elle remonte à 40° le 31 août. L'enfant reçoit alors le 1er septembre sa quatrième piqûre de gamma globulines. La température n'est stoppée que le 3 septembre, mais très provisoirement puisque le 4, elle remonte à 38°5. Un nouvel examen des oreilles se montre négatif. On conseille alors, outre la prolongation du traitement par les gamma globulines, l'adjonction d'antibiotiques sous forme de Pénicilline et de Cortisone à la dose d'abord de 75 milli., puis de 50 milli., le traitement cortisonique étant prolongé jusqu'au 13 octobre ; donc, en tout, un peu plus d'un mois, avec une dose totale de 300 milli. Pendant toute la durée de ce traitement antibiotique et cortisonique, la température fait quelques poussées aux environs de 38°2 ou 3, même 39° pendant la première décade d'octobre.

En novembre et décembre 1954, la température est pratiquement normale ; l'enfant reçoit au cours du mois de décembre, tous les 5 jours, une injection de deux ampoules de gamma globulines.

ANNEE 1955 :

En janvier 1955, on décide d'utiliser les injections de gamma globulines d'origine sérique du Centre de transfusion sanguine dosées en ampoules de 2 cc à 16 1/2 % ; cela coïncide avec une reprise des poussées fébriles aux environs de 39° tous les 3 ou 4 jours au cours de ce mois de janvier, poussées fébriles qui coïncidaient, soit avec des troubles respiratoires, rhino-pharyngés, soit avec des poussées diarrhéiques. Une reprise des gamma globulines d'origine placentaire à la dose de 6 cc, faite pendant le mois de février, ne jugule pas les poussées. Le 21 février, de nouveaux examens sont pratiqués :

- une numération globulaire : hématies 5.280.000 - leucocytes 18.000 - polynucléaires 48 - éosinophiles 6 - lymphocytes et monocytes 44 - monocytes 3.

- la réaction de Kunkel est toujours au-dessous la normale à 3.

- le rapport A/G suivant la technique de Delsall est de 3,61 avec 48,25 de sérum albumine et 12,25 de sérum globuline, ce qui contraste avec un rapport électrophorétique à 1,4.

- quant à l'électrophorèse, elle montre toujours l'absence de gamma globulines.

- un examen des urines reste négatif, en dehors de la constatation d'une albuminurie légère à 0,5.

- une culture est négative.

Pendant les mois suivants, en mars, avril, mai, juin, juillet, donc 5 mois, l'état de l'enfant est satisfaisant ; elle reçoit

d'abord une fois par semaine, ensuite tous les 10 jours, 6 cc de gamma globulines. La température reste normale. On signale seulement qu'il est difficile de rester 10 jours sans faire de gamma globulines et qu'il est nécessaire d'injecter le produit toutes les semaines. On signale également l'existence d'une fréquente infection purulente oculaire et nasale.

En août 1955, quelques poussées thermiques à 39° qui sont passagères et paraissent céder à chaque fois, à l'injection de gamma globulines.

EN SOMME : Une période de six mois environ, pendant laquelle les lésions infectieuses ont semblé enrayées par le traitement de gamma globulines à l'exclusion et toute autre thérapeutique, sauf quelques suppositoires de Rectoseptal sulfamidé et de Tifomycine, donnés épisodiquement. Parallèlement, on enregistre une amélioration générale, l'éveil est meilleur, l'enfant commence à parler, marche mieux, garde cependant, un appétit capricieux. La maman donne des nouvelles par lettre, précise : "cela n'a jamais réussi d'espacer les injections de gamma globulines, au contraire, elle est assez longue à reprendre de l'infection qu'elle fait ; en ce moment, cela a l'air de tenir 6 jours".

A partir d'octobre 1955, malgré la poursuite du traitement, on assiste à de nombreuses poussées fébriles aux environs de 39° qui se produisent plus atténuées et moins fréquemment en novembre et décembre. On note à la fin décembre que les poussées thermiques sont toutefois très passagères, elles passeraient inaperçues si on prenait la température aux heures normales du matin et du soir, mais dans la journée, il arrive souvent que se manifeste une élévation thermique à 39° durant une heure ou deux.

ANNEE 1956 :

L'enfant est examinée le 7 janvier 1956, elle a alors 3 ans, est un peu chétive ; poids 12 kg 100 ; l'appétit est médiocre ; on note une toux grasse fréquente. Une radiographie pulmonaire est pratiquée qui montre une augmentation notable des deux hiles, spécialement touffus, surtout à droite, avec expansion au parenchyme avoisinant, une image un peu en "ailes de papillon".

- Une numération globulaire montre alors : Hématies 5.000.000 - leucocytose à 14.800 - hémoglobine 72 %, polynéutros 49 - éosinos 9 - lymphos et moyens monos 37 - monocytes 5.

- Protides totaux 50,75 - sérum albumine 43 - sérum globuline 11,75 - rapport A/G (Delsall) 3,65.

- Kunkel sulfate de zinc 5.

- Mac Lagan : 1

- réaction de Hanger négative.

Le fait majeur à cette date est donc l'apparition d'un nouveau symptôme : l'atteinte pulmonaire.

Pendant tout le mois de janvier 1956, on assiste tous les 3 ou 4 jours à une poussée thermique aux environs de 39°. Le traitement pratiqué alors est : antibiotiques, Tifomycine à la dose de 25 et 50 ctgr par jour, en suppositoires, et Extencilline-sipénicilline à 1.200.000 unités tous les 15 jours.

En février 1956, les poussées fébriles persistent, mais il semble y avoir une amélioration des symptômes pulmonaires, l'enfant tousse moins et l'infiltration hilairale a diminué des deux côtés. On conseille la prise d'Extencilline per os à 300.000 unités par jour et de Cortancyl à 15 mill.

Le 15 février 1956, l'enfant entre à nouveau à la clinique ; son état s'est notablement aggravé à l'occasion d'un épisode grip-pal dans sa famille. Elle est amaigrie, le ventre est dilaté avec une circulation collatérale. Il existe un état dyspnéique avec toux ; et surtout, on note une tuméfaction importante du genou gauche, principalement du condyle interne ; on note un épanchement de la synoviale ; le genou est très douloureux, la chaleur locale est augmentée ; il existe une circulation collatérale du genou. Pas d'autre atteinte articulaire ; pas d'adénopathies ; pas de signes abdominaux. A l'auscultation des poumons, la respiration est soufflante à la base ; il existe une bouffée de râles fins à l'inspiration ; pas de matité.

EN SOMME : à cette époque, on note depuis deux mois la répétition des poussées fébriles, une altération de l'état général avec des signes pulmonaires et des manifestations d'arthrite du genou gauche.

- une cuti-réaction à la tuberculine se révèle négative ainsi qu'une intra-dermo-réaction.

- une numération globulaire montre 4.440.000 G.R. avec 25.000 leucocytes - 66 polynéutros - 26 lymphos et moyens monos-8 monocytes.

On émet les hypothèses d'une atteinte staphylococcique pulmonaire et osseuse, d'une réticulose et on pratique un traitement par antibiotiques et Cortisone. Pénic 1 million - Strepto 0,50 - Chloromycétine 0,75 - Cortisone injectable 50 milli., auxquels on ajoute deux injections consécutives de gamma globulines. La température s'abaisse aussitôt et, pendant tout le courant de février et jusqu'au milieu de mars, elle est normale. On a ajouté au traitement, dans l'espoir de pouvoir obtenir des anticorps, une vaccination par le vaccin anti-diphtérique, tétanique, coquelucheux et l'enfant reçoit 6 piqûres de 2 cc. de vaccin, du 28 février

au 16 mars. En même temps que la température a baissé, l'état général s'est transformé et la lésion articulaire a pratiquement disparu

Pendant le courant du mois de mars, l'enfant reçoit tous les 5 jours une piqûre d'Extencilline et 15 mill. de Cortancyl.

Elle est revue le 14 avril, son état était alors satisfaisant. L'examen est négatif, mais les antibiotiques et le Cortancyl ont été continués à raison de 2 suppositoires de Chloromycétine tous les 2 jours et de 3 comprimés de Cortancyl quotidiens.

En mai 1956, l'enfant est retournée chez elle. La mère signale que l'enfant se plaint souvent de souffrir, soit du ventre, soit du genou gauche, soit du bras gauche. Les poussées thermiques se répètent en mai et en juin, si bien qu'on décide de refaire un traitement de gamma globulines qui avait été interrompu depuis février, sans suspendre pour autant le Cortancyl, on donne à l'enfant 6 cc. de gamma globulines à partir de la fin mai.

Pendant tous les mois de juin et juillet, l'enfant reçoit des injections de gamma globulines à intervalles, il est vrai variables : parfois tous les 5 jours, parfois espacées de 10 jours, mais l'état de l'enfant s'aggrave ; bien que les poussées thermiques soient plutôt atténuées, puisqu'on note une seule poussée à 38°9 en juillet et quelques poussées à 38°5.

L'enfant entre à nouveau à la Clinique le 4 août, on constate alors une nouvelle localisation infectieuse particulièrement importante : tout le plancher de la bouche est tuméfié ; cette tuméfaction, qui s'étend au cou, à la région médiane, s'accompagne d'une dyspnée et d'un enrouement marqué. On remarque en plus une stomatite importante et trois escarres : fesse droite, trochanter gauche et avant bras gauche. Ces lésions ne s'accompagnent pas de fièvre. A la laryngoscopie, il existe une muqueuse légèrement tuméfiée, mais sans aucun signe de suppuration pharyngée. Un traitement antibiotique par Tifomycine, Tetracycline associé à 15 mill. de Cortancyl est alors entrepris, il n'empêche pas l'apparition d'accès dyspnéiques brutaux avec suffocation et enrouement ; l'enfant rejette des glaires purulentes ; la tuméfaction du plancher de la bouche n'évolue pas vers le ramollissement ; il existe une zone d'infiltration très importante qui se poursuit au-dessus du sterno par une infiltration pré-trachéale sans limites précises. L'enfant continue à cracher du pus. Le chirurgien consulté rejette l'opportunité d'une intervention. Le 15 août hyperthermie à 40°2 avec suffocation, cyanose, tachycardie ; l'enfant est mourante et décède dans la matinée du 15 août.

TABEAU DE L'AGAMMAGLOBULINEMIE CONGENITALE.

C'est à l'aide de toutes les observations parues dans la littérature mondiale et en nous référant à notre propre cas, que nous essaierons de tracer le tableau clinique de l'AGAMMAGLOBULINEMIE CONGENITALE.

Comment se présente-t-elle au triple point de vue :

- des symptômes cliniques.
- des épreuves biologiques.
- de l'évolution.

I - SYMPTOMES CLINIQUES.

1°) - Date d'apparition des premiers symptômes :

Bien que l'agammaglobulinémie soit dans tous les cas dont nous parlons, considérée comme un trouble congénital, il s'en faut que les premières manifestations cliniques soient constatées dans les premiers mois de la vie. Toutefois, un grand nombre d'observations font état d'incidents infectieux survenus très précocément. C'est ainsi que chez notre malade personnelle, dès les premiers jours, on constate sur la face une éruption de boutons, qui, évidemment, ne pouvait alors avoir de valeur étiologique, mais qui rapportée à tout ce qui est survenu par la suite, ne peut manquer d'être soulignée ; cela d'autant plus que, dans les premiers mois, on note successivement : une trachéo-bronchite, des furoncles, des abcès sous-cutanés, une lésion infectieuse de la région oculaire. La fièvre ne commencera à apparaître qu'à 13 mois, mais il est banal de souligner à quel point, chez les jeunes enfants, les manifestations infectieuses, même les plus graves, peuvent survenir sans élévation thermique. Par ailleurs, c'est à 4 mois 1/2 qu'apparaissent les premières infections cutanées chez un des malades de CORBEEL et GUEST ; à 7 mois, dans un autre cas des

mêmes auteurs ; à 3 mois, chez le malade de O'BRIEN ; à 5 mois, chez un des enfants observés par HAYLES. Les deux enfants qui sont rapportés dans la thèse de GILLY et qui ont été observés par BERNHEIM ont eu leurs premiers symptômes à 1 mois ; ce qui constitue, avec notre observation, le début le plus précoce et chez un des malades de JULIEN MARIE, c'est à 9 mois que débutèrent, pour se succéder ensuite de façon fréquente, les rhino-pharyngites.

Mais contrastant avec ce début précoce, il n'est pas rare d'observer les premières manifestations beaucoup plus tardivement. Le meilleur exemple en est l'enfant qui a servi de base pour la première fois au diagnostic d'agammaglobulinémie : celui de BRUTON. C'est à partir de 4 ans 1/2 surtout, que se succédèrent chez lui des infections graves de tous ordres, dont deux septicémies à pneumocoque. Mais en dehors de ce cas, l'on peut noter que c'est dans la 2ème année que se firent jour les signes de la maladie ; 18 mois et 2 ans chez des malades de HAYLES. A partir d'un an chez un enfant observé par CORBEEL et GUEST et chez un autre de JULIEN MARIE.

Et cela nous amène à dire que si, bien entendu, le diagnostic doit être suspecté en cas d'infections répétées, avant tout dans les premiers mois, un début apparemment plus tardif n'est pas suffisant pour réfuter l'hypothèse d'une agammaglobulinémie.

2°) - Le sexe des sujets est l'objet d'un débat important. Dans la grande majorité des cas, il s'agit de garçons et c'est là une notion de base pour JANEWAY. Il considère la maladie à ce point de vue exactement comme nous considérons l'hémophilie. Il en fait une affection récessive réservée aux garçons, transmise par les femmes. Un autre argument, du reste en faveur de cette manière de voir, lui est fourni par des cas où on a pu mettre en évidence une origine familiale : chez un de ces malades en effet, l'étude des antécédents précisait qu'un oncle maternel était décédé en bas âge, d'infection bactérienne et qu'un frère de l'enfant avait eu le même sort. De même, dans trois cas de KUDNEFF, la maladie touchait deux frères et le troisième cas avait atteint un proche parent sans que nous soyons informés sur le degré de parenté. Et une observation de JULIEN MARIE vient étayer également de façon frappante cette atteinte familiale : un malade appartenait à une famille de 8 dont trois garçons étaient décédés, l'un à 10 mois de gastro-entérite, l'autre de pneumopathie également à l'âge de 10 mois et un dernier de septicémie à staphylocoque alors qu'il avait déjà présenté auparavant des otites et des pyodermites à répétition.

Mais, malgré l'accent qu'apporte à cette prépondérance dans le sexe masculin la lecture des diverses observations, il existe des divergences suffisamment précises pour que l'exclusivité masculine soit mise en doute.

Notre observation concerne une petite fille. De même, une des observations de CORBEEL, de BERNHEIM et de GILLY et aussi une petite malade de KEIDAN, morte de vaccine généralisée et ne présentant pas trace d'agammaglobulinémie à l'électrophorèse (il faut du reste, ajouter que dans ce dernier cas, il existait une hypoprotidémie associée à 45 gr.). Si l'on ajoute que la soeur d'un des petits malades de BERNHEIM et GILLY est décédée en bas âge de bronchopneumonie, ce qui amène les auteurs à formuler chez elle, l'éventualité d'une agammaglobulinémie ; si l'on fait état de l'observation de COMBES rapportée dans la thèse de GILLY, concernant deux jumelles univitellines, présentant des infections répétées et parallèles, avec chez l'une d'elles une hypogammaglobulinémie évidente, on arrive à un total de sujets du sexe féminin suffisamment impressionnant pour empêcher de suivre les conclusions de JANEWAY.

3°) - Les troubles présentés par les malades :

C'est d'une façon à peu près constante des épisodes infectieux répétés qui attirent l'attention. Ils sont beaucoup caractérisés par leur répétition que par leur gravité. Si dans certains cas, en effet, il s'est agi d'infections graves en elles-mêmes comme les méningites purulentes, les pleurésies purulentes, les ostéo-myélites, assez souvent, les maladies infectieuses sont de type banal.

Deux faits paraissent surtout essentiels :

- C'est en premier lieu, leur répétition anormale et c'est justement cette répétition qui devra faire faire comme examen de routine une électrophorèse.

- En deuxième lieu, la sensibilité aux antibiotiques qui est un fait très souvent rapporté; qu'il nous suffise de dire que chez notre malade, les incidents infectieux étaient habituellement jugulés par n'importe quel antibiotique : Pénicilline, Chloromycétine et même sulfamides en suppositoires. Toutefois, CORBEEL et GUEST signalent que chez un de leurs malades, une staphylococcie cutanée résistait aux antibiotiques et de même dans les deux observations de BERNHEIM et GILLY, on note que les infections cutanées ne réagissent que transitoirement et incomplètement à la médication antibiotique.

Si l'on envisage les diverses infections, on constate qu'elles ont été des plus variées ; il est assez difficile de donner le pas à l'une d'entre elles ; cependant :

a) les manifestations cutanées semblent spécialement fréquentes. Ces infections cutanées sont le plus souvent de type banal, notamment les staphylococcies sont communément signalées. Pendant la première année, chez notre petite malade, se répètent les

les furoncles et les abcès et c'est cet état de pyodermite continuelle qui attire l'attention, CORBEEL et GUEST signalent, dans leur quatrième cas, une staphylococcie du visage, du dos et des fesses. La pyodermite fait partie du tableau clinique chez trois malades de HAYLES. De même, les trois cas de KUDNEFF et chez deux malades de BERNHEIM, ce sont encore essentiellement les lésions cutanées qui attirent l'attention, avec furoncles, panaris de l'index de type nécrotique à l'âge de 1 an, puis poussées de pyodermite, de la face et des doigts, entre 1 an et 18 mois ; à 2 ans, on signale des bulles de pemphigus.

Bref, il a semblé que lorsque l'affection était dépistée dans les premiers mois, c'étaient surtout, semble-t-il, les infections cutanées qui ouvraient la scène.

b) Les infections de l'arbre respiratoire occupent également une place de choix. Tout d'abord, les incidents rhino-pharyngés : rhinites et rhino-pharyngites ; telle était pendant les deux premières années l'explication des poussées fébriles présentées par notre malade. Mais, dans la plupart des observations, on retrouve cette fréquence des infections de l'arbre respiratoire supérieur qui s'associe éventuellement à des otites répétées, à des sinusites, à des conjonctivites.

Dans le cadre de ces infections de l'arbre respiratoire, les accidents pulmonaires sont également fréquents. L'observation princeps de BRUTON comporte trois pneumonies. Des épisodes pulmonaires sont aussi notés par GITLIN et JANEWAY. Tous les cas de CORBEEL et GUEST comportent la notion de broncho-alvéolite, de pneumonie entre 3 et 9 ans chez la fillette qu'ils ont observée. Chez les deux malades de JULIEN MARIE, l'histoire est dominée par les accidents pulmonaires ; chez son premier malade, dès l'âge de 10 mois, on parle de pneumopathie ; des épisodes pulmonaires avec signes radiologiques cédant aux antibiotiques sont signalés à 20, 21 et 23 mois. Chez son second malade, la première pneumonie apparaît à l'âge de 11 ans et, entre 11 et 17 ans, on retrouve une trentaine d'accidents pulmonaires, dont la majorité eurent pour localisation la base gauche. Les signes cliniques, radiologiques et biologiques des pneumonies à pneumocoque étaient patents et il est intéressant de souligner en passage cette notion déjà précisée plus haut, qu'ils étaient spécialement sensibles aux antibiotiques.

Dans le même ordre d'idées, citons les pleurésies purulentes qu'on a pu observer, en particulier dans le cas n° 4 de CORBEEL.

Il est spécialement intéressant de marquer que ces accidents pulmonaires se sont accompagnés, dans plusieurs observations, de dilatation bronchique. Les malades de JULIEN MARIE

constituant un exemple de ce fait : chez son premier malade, on pouvait noter grâce au lipido-diagnostic, des bronchectasies assez discrètes du pédicule inférieur gauche ; chez son second malade, les bronchectasies étaient importantes, elles affectaient précisément le siège des pneumopathies : la base gauche ; elles étaient du type de dilatation cylindrique et l'auteur souligne que très probablement, elles étaient la conséquence des infections restantes dans cette zone du poumon.

Parmi les autres manifestations infectieuses révélées dans l'analyse des observations, on trouve des méningites chez les malades de KUDNEFF et de HAYLES ; l'un des malades observés par BRUTON, avec GITLIN et JANEWAY a fait une méningite à hémophilus influenzae ; l'autre, deux méningites, l'une à méningocoque, l'autre à pneumocoque. On trouve également des atteintes osseuses : ostéomyélite chez un malade de KUDNEFF et ostéite costale dans la quatrième observation de CORBEEL ; des arthérites sont signalées dans un cas de HAYLES.

Parmi les infections bactériennes spécifiques, signalons qu'un malade de JULIEN MARIE aurait fait deux diphtéries.

En ce qui concerne les infections à virus, et ceci en contradiction avec JANEWAY qui prétend que les infections virales de l'enfant ne présentent chez les agammaglobulinémiques aucun caractère de sévérité particulier, nous avons noté que dans l'observation princeps de BRUTON, le petit malade avait présenté trois épisodes d'oreillons et que, malgré ces trois épisodes, la réaction de fixation du complément pour les oreillons est restée négative, trois semaines après la dernière poussée. Un malade de CORBEEL et GUEST présenta une varicelle dont les éruptions se succédèrent pendant 50 jours, alors que le diagnostic de varicelle était confirmé par l'examen histologique d'une vésicule.

Donc, des poussées infectieuses à répétition allant des infections les plus bénignes, aux plus graves, dont les plus communes sont les staphylococcies et les pneumococcies. C'est sur cette répétition, sur la sensibilité aux antibiotiques, qu'on doit évoquer cliniquement une agammaglobulinémie.

Trouvera-t-on dans l'examen clinique un quelconque point de repère ? En principe, aucun, et ce n'est pas un des moindres traits de cette affection que l'impossibilité d'expliquer les récurrences des poussées infectieuses. Tout ce que peut mettre en évidence l'examen clinique, c'est une hypotrophie, plus ou moins marquée, sans intérêt spécial du reste car elle est la conséquence des états fébriles répétés avec leurs conséquences diététiques. Notre malade à 3 ans, pesait 12 kg 100. Bon nombre d'observateurs du reste, affirment que leurs enfants avaient un développement normal.

L'examen viscéral est négatif, c'est là une note générale que rompent seules les constatations d'hépatomégalie signalées deux fois par CORBEEL. De sorte que le diagnostic inconstamment soupçonné, par l'allure des troubles, ne peut être porté que par l'examen du sang.

II - EXAMENS BIOLOGIQUES.

Le seul test valable est, évidemment, l'électrophorèse dont on ne saurait trop dire qu'elle doit être pratiquée d'office chez tout enfant présentant les incidents sur lesquels nous nous sommes étendus.

A - Epreuves indicatives :

Toutefois, avant d'en arriver aux modifications des protides, il n'est pas sans intérêt d'expliquer quels sont les résultats des épreuves de pratique courante.

1°) - Chez tout enfant présentant des poussées fébriles à répétition, le fait de découvrir que plusieurs cuti-réactions à la tuberculine sont normales, que la radiologie des poumons ne montre pas de primo-infection, que l'examen cyto-bactériologique des urines est négatif, permettent d'éliminer des maladies qui restent au premier plan des préoccupations chez un enfant fébrile.

2°) - Quant à la numération globulaire, elle est des plus variables : chez notre malade, nous avons observé au début une très légère anémie qui a rapidement disparu, une hyperleucocytose modérée : 10.400, 18.000, une polynucléose très variable aussi, une seule épreuve a montré 74 % de polynucléaires et dans la plupart des numérations, la polynucléose était au-dessous de 50 %. C'est la leucocytose polynucléaire qui est le plus souvent notée chez les divers auteurs, mais une observation de CORBELL et GUEST, une autre de LASKI, mentionnaient une neutropénie associée aux poussées infectieuses. De cette variabilité, on peut conclure que la formule sanguine n'a aucun intérêt diagnostique.

3°) - Il en est de même de la vitesse de sédimentation qui peut être normale, élevée ou abaissée.

4°) - Par contre, un examen a une valeur d'orientation : c'est la réaction de Kunkel au sulfate de zinc, test de floculation dont l'intensité est parallèle au taux des gamma globulines. Cette réaction de Kunkel au sulfate de zinc est habituellement négative ; nous avons noté pour notre compte les chiffres successifs de 1, puis de 3, puis de 5. L'intérêt de cette réaction est illustrée par une observation d'hypogammaglobulinémie relatée par DELATTRE et FONTY, au cours d'une hypoprotéidémie essentielle, où le kunkel était bas, sans atteindre les chiffres vraiment inférieurs de

notre malade et inversement, à plusieurs reprises, chez d'autres nourrissons hypoprotidémiques au cours de régimes carentiels, nous avons observé lors de poussées infectieuses, eczémateuses, par exemple, des Kunkels élevés qui marchaient de pair avec une hypergammaglobulinémie.

Nous désirons donc attirer l'attention sur l'intérêt non négligeable de cette réaction.

5°) - Enfin, dans ce cadre des épreuves indicatives, la plupart des auteurs soulignent l'absence d'iso-hemo-agglutinines, l'impossibilité d'immuniser l'organisme, l'absence d'agglutinines O et H après vaccination anti-typhique (cela est du reste inconstant) l'impossibilité d'obtenir une réaction de Schick positive après vaccination anti-diphtérique.

B - Les protides.

Mais en fait, c'est l'étude des protides qui est le seul moyen de préciser le diagnostic. Dans cette étude, les faits essentiels sont les suivants :

a) - Le dosage des protides totaux donne un chiffre normal ou légèrement inférieur à la normale. Beaucoup d'observations ne mentionnent pas le chiffre, mais précisent qu'il est normal. Chez notre petite malade, il était de 60 gr, ce qui correspond à la protidémie, trouvée par BRUTON dans son observation princeps.

b) - Le rapport A/G est éminemment variable suivant les méthodes qui cherchent à le préciser. Pour notre compte, cette recherche a été faite suivant la technique de Delsall au méthylal methonal. Le rapport A/G est à 4. C'est un fait à noter, car avec les mêmes méthodes, DELAITRE et FONTY ont trouvé un A/G élevé dans une hypoprotidémie essentielle : 3,8, ce qui dans des cas analogues est également précisé par SCHICK, WINGARDEN, HERZOG; JANEWAY y insiste aussi dans un certain nombre de cas d'agammaglobulinémies. HAYLES mentionne l'élévation de ce rapport ; dans un cas de CROBEEL, l'A/G est à 4,9. C'est là un résultat qui n'est pas constant puisque BRUTON trouve 1,8, J. MARIE 1,2 dans sa première observation, 2,6 dans l'autre. Nous soulignerons en passant que la notation de ce rapport doit être accompagnée pour prendre quelque valeur de comparaison de la mention de la méthode employée. Il est certain que la séparation des albumines et des globulines par les méthodes chimiques d'une part, par électrophorèse d'autre part, sont choses très différentes. En nous référant à notre observation personnelle, on peut penser que par la méthode chimique habituelle, une partie des globulines est dosée avec l'albumine.

c) - L'électrophorèse : en fait, sans électrophorèse il n'est pas possible de parler de déficit de gamma globulines. Nous avons brièvement rappelé dans notre introduction ce qu'il convenait de penser des électrophorèses sur papier, des électrophorèses libres de Tiselius et des tracés immuno-électrophorétiques. Pour des raisons de commodité, on s'adresse en général à l'électrophorèse sur papier et dans les buvards que nous avons obtenus de façon répétée pendant toute l'évolution, il n'y avait chez notre enfant aucune tache de gamma globulines. Cela est déjà très évocateur à condition d'admettre que cela ne signifie pas une absence totale de globulines gamma. Du reste, nous avons fait pratiquer un tracé d'immuno-électrophorèse dû à l'obligeance du Dr. HARTMANN. Ce tracé a confirmé la diminution considérable des gamma globulines dans le cas particulier, mais non leur disparition et c'est là un fait commun avec d'autres observations. Ce qui est difficile, c'est de dire quel est le taux au-dessous duquel on peut affirmer la pauvreté du sang en gamma globulines. Pour BERNHEIM et GILLY, ce taux est de moins de 8 % du taux des protéines. C'est du reste compter ainsi assez largement. Si l'on se reporte aux observations publiées, quelques-unes seulement donnent des chiffres précis : GUEST et CORBEEL 1,3 %, 1,6, 4. JEAN rapporte un cas où les gamma globulines étaient à 1 %. Chez le malade de LASKI, l'électrophorèse montre un taux de gamma globulines à 0,2 % des protéines totales.

En fait, un certain nombre d'observations ne mentionnent pas de chiffres, à commencer par BRUTON dans son cas princeps. De même, BERNHEIM, FRANCOIS et GILLY. J. MARIE note seulement que les électrophorèses de Tiselius montrent l'absence de pics de mobilité inférieurs à 2,2. "Cette absence de pics de mobilité à 2,2, permet seule, dit GILLY, de parler d'agammaglobulinémie au sens strict du terme". L'électrophorèse a donc montré le déficit considérable en gamma globulines, mais c'est seule leur formation qui est empêchée, car les gamma globulines injectées ont une durée normale ; elle a été évaluée à 20 jours chez l'enfant. Si chez un sujet agammaglobulinémique on marque par l'io de radio-actif les gamma globulines injectées, leur demi-vie est tout à fait normale (cas de BRUTON et de SELTZER, rapporté par J. MARIE)..

III - EVOLUTION.

En définitive, un schéma simple caractérise l'affection : poussées infectieuses répétées, dont seule l'électrophorèse fournit l'explication.

Il nous reste à envisager l'évolution et les résultats du traitement.

A la lecture des observations, il n'est pas toujours facile de dire quelle est l'évolution des gamma globulines. Deux faits sont cependant à souligner :

- le premier c'est que nombre de cas sont jusqu'ici passés inaperçus, non seulement parce que l'électrophorèse est une méthode nouvelle, mais aussi parce qu'avant l'ère des antibiotiques, il y avait peu de chances de survie pour de tels enfants, qui sont morts avec les étiquettes infectieuses les plus variées.

- le deuxième, c'est que chez certains malades, l'agammaglobulinémie a été dépistée relativement tardivement, alors qu'ils avaient un long passé infectieux. L'enfant observé par BRUTON avait 7 ans 1/2 et la liste de ses maladies était spécialement éloquent : 5 otites, 3 pneumonies, 3 oreillons, 2 septicémies à pneumocoque avant qu'intervienne l'action des gamma globulines. Chez un des malades de CORBEEL et GUEST, il y avait eu une multiplicité d'infections rhino-pharyngées et pulmonaires, dont 10 pneumonies, avant qu'à 11 ans le diagnostic soit porté. C'est à 7 ans 1/2 que fut étiquetée l'observation rapportée par JEAN, faite également d'incidents pulmonaires avec dilatation bronchique associée. A 7 ans est découverte l'agammaglobulinémie dans un cas de LASKI. Un des malades de JULIEN MARIE né en 1932 a sa première électrophorèse en 1955 à l'âge de 23 ans et dans sa petite enfance s'étaient succédés chez lui des épisodes infectieux (30 épisodes pulmonaires de 1943 à 1949). C'est dire qu'à travers tous ces incidents, la maladie avait pu évoluer sans entraîner d'évolution fatale. C'est encore plus tardivement, à 26 ans, que JACOBSON découvre un cas d'agammaglobulinémie qu'il classe comme congénitale, grâce à la notion d'infections répétées, datant de l'enfance.

A - Evolution spontanée :

Ainsi donc livrées à elles-mêmes, certaines agammaglobulinémies peuvent permettre une survie prolongée, cela tient sans doute à deux faits :

- d'abord la guérison momentanée qu'entraîne l'antibiothérapie et la liste qui nous est donnée de toutes ces maladies eût été difficilement concevable avant les thérapeutiques modernes.

- ensuite, deuxième remarque essentielle : une étiquette commune, l'agammaglobulinémie, recouvre des réalités différentes.

Nous avons déjà précisé que le taux exact des gamma globulines n'était pas toujours connu, Suivant les observations, ce taux a été très variable et la conservation d'une légère fraction permet une lutte meilleure contre l'infection qu'une absence plus complète. Entre le malade de LASKI où les gamma globulines correspondaient à 0,2 des protéines totales et celui de CORBEEL où elles représentaient 4 %, il y a, on le voit, bien des différences entre les agammaglobulinémies.

Par ailleurs nous avons déjà insisté sur la nécessité de ne pas confondre gamma globulines et anticorps. La présence éventuelle d'anticorps chez certains sujets dans d'autres fractions protéiques, est susceptible d'expliquer leur résistance supérieure. En faveur de cette façon de voir, on peut évoquer les cas où on a tout lieu de supposer dans une même famille plusieurs agammaglobulinémies, dont l'évolution a été de gravité différente. Témoin l'observation de JULIEN MARIE à laquelle nous faisons allusion : trois frères de son malade avaient succombé en bas âge, l'un à 10 mois de gastro-entérite, un second à 10 mois de pneumopathie, un troisième à 4 ans de septicémie à staphylocoque. On peut supposer que les gamma globulines des deux premiers, ou tout au moins leurs anticorps, étaient beaucoup plus déficients que chez le troisième mort à 4 ans, ou le dernier entré à 23 ans dans le service de JULIEN MARIE.

Donc, du point de vue évolutif, une première notion se dégage : la gravité très variable d'une agammaglobulinémie non traitée. Cette affection peut parfois entraîner la mort précoce, et au contraire, elle peut être compatible, comme le prouvent de nombreux exemples, avec une survie prolongée, en dépit des nombreux incidents qui émaillent son évolution. Cela dépend, comme nous venons de le dire, de la qualité très variable des anticorps, du degré même de l'agammaglobulinémie et, bien entendu, aussi de la façon éminemment variable dont sont traités les épisodes infectieux particuliers à chaque malade.

B - Evolution avec le traitement :

Mais la notion la plus intéressante est la manière de réagir de la maladie au traitement par les gamma globulines. Sur ce point, une difficulté est à mettre en exergue : c'est que nombre d'observations n'avaient pas, lors de leur publication, le recul nécessaire pour permettre un jugement satisfaisant. Le malade de BRUTON fut suivi pendant 14 mois, et, durant ce laps de temps, des injections mensuelles de gamma globulines empêchent la survenue de nouvelles poussées infectieuses ; nous ne savons ce qu'il devint par la suite. Dans deux des cas de BRUTON, GITLIN et JANEWAY, c'est également l'injection mensuelle de gamma globulines d'origine sérique humaine qui empêcha l'apparition de nouvelles poussées. Réagissent favorablement également aux gamma globulines injectées tous les 15 jours, les quatre cas rapportés par GUEST et CORÆEEL, mais il n'est pas précisé sur combien de temps s'est étalée l'observation. Le malade rapporté par JEAN réagit favorablement à l'injection hebdomadaire de 6 cc. de gamma globulines. Par contre, un nourrisson de O'BRIEN n'est pas amélioré par les injections de gamma globulines, bien que, paradoxal, l'électrophorèse enregistrait une élévation de celles-ci dans le sérum du sujet.

Une illustration de la nécessité de suivre longuement de tels malades, pour affirmer l'efficacité du traitement, est fournie par notre observation.

Quand elle fut publiée pour la première fois par DELAITRE et FONTY, elle comportait une note favorable. Sous l'influence d'injections tous les 5 jours de 600 mill. de gamma globulines, les poussées fébriles s'étaient espacées ; leur durée était plus courte, leur intensité était atténuée. Pendant deux mois, elles étaient même disparues, puis, après de nouvelles élévations thermiques, elles s'effacent alors pendant 5 mois consécutifs, à la condition de renouveler les injections au minimum tous les 10 jours. Mais 15 mois après le début du traitement et jusqu'à la mort de l'enfant 10 mois après, on assiste à l'échec du traitement, à la répétition des poussées, à l'éclosion d'une atteinte pulmonaire, d'une arthrite du genou et finalement d'un phlegmon du plancher de la bouche auquel succombe l'enfant. Le manque d'action du traitement est tel qu'il est abandonné pendant plusieurs mois et que les poussées thermiques de plus en plus rebelles, ne peuvent être combattues que par des doses importantes d'antibiotiques associées à la Cortisone.

Même action incomplète ou transitoire, dans les observations de JULINE MARIE : chez son premier malade, durant 15 mois, on n'observe plus de nouveaux foyers, ce qui est déjà important, mais il est précisé que les infections rhino-pharyngées n'ont pas cessé complètement. Chez son deuxième malade, malgré une nette amélioration d'ensemble, est survenue au bout de 17 mois, une nouvelle pneumonie apparue 10 jours seulement après l'injection de gamma globulines. Et chez l'un des malades de BERNHEIM, FRANCOIS et GILLY, on constate que les injections de gamma globulines n'empêchent pas la réapparition de poussées de pyodermites.

Que conclure à tout cela ?

L'évolution de l'agammaglobulinémie traitée est assurément souvent influencée par l'injection de gamma globulines ; mais cette prévention n'est pas totale ; et malgré les injections, persistent des poussées thermiques plus ou moins importantes ou des épisodes infectieux. Surtout, cette prévention ; même lorsqu'elle est nette pendant un certain laps de temps, risque d'être transitoire, parès quelques semaines ou quelques mois d'apyrexie, surviennent, malgré la prolongation du traitement, des accidents graves ; la mort peut en être la terminaison, les cas de HAYLES, de KEYDAN et le nôtre en apportent la preuve. On ne saurait en être surpris. L'idéal serait, évidemment, de permettre l'édification

active d'anticorps, mais en fait, malgré les injections, les électrophorèses montrent constamment que le pic des gamma globulines reste afaissé (sauf dans les cas de BRUTON, d'O'BRIEN et à un moindre degré, un cas de BERNHEIM). Bien plus, les anticorps apportés sont éminemment variables suivant les échantillons de gamma globulines qu'il est impossible de considérer comme un produit ayant une valeur définie.

Dans ces conditions, la posologie est difficile à fixer et, l'orsqu'on fait un traitement de gamma globulines, on apporte à chaque fois au malade un élément thérapeutique peut être différent de l'injection précédente ou suivante. Cela peut conduire, suivant les cas, à une réussite ou à un échec, imprévisible en tout cas.

TRAITEMENT

Les notions évolutives que nous venons d'esquisser débordent déjà largement sur le chapitre du traitement ; les deux armes essentielles que nous possédons pour combattre la maladie : l'une s'attaque à la prévention des rechutes : les gamma globulines, l'autre vise à faire disparaître les poussées : les antibiotiques.

1°) - Les gamma globulines : Nous venons déjà de signaler suffisamment leur intérêt et leurs limites. Sur le plan pratique, comment les utiliser ? Quel type de gamma globulines choisir ? Quelles doses injecter ? Quel est le rythme des injections ?

a) - Le choix des gamma globulines :

La plupart des auteurs se sont orientés logiquement sur les gamma globulines d'origine sérique humaine. Toutefois, peuvent également être utilisées les gamma globulines d'origine placentaire et pour GILLY le choix entre les deux types est indifférent étant donné la richesse du sang foetal en gamma globulines.

En ce qui nous concerne, nous nous sommes servis successivement des deux types : d'abord des gamma globulines d'origine placentaire, puis, quand les poussées fébriles réapparaissaient, nous avons essayé les gamma globulines d'origine sérique ; celles-ci nous ayant apporté des résustats immédiats, semble-t-il moins favorables, nous sommes revenus à l'utilisation des gamma globulines d'origine placentaire.

b) - Les doses à injecter : Beaucoup d'auteurs, spécialement JANEWAY, CORBEEL et BERNHEIM se sont arrêtés à la dose de 100 mill. par kilo, ce qui correspond à une dose de 0,6 cc. par kilo, si l'on utilise les gamma globulines d'origine sérique dosées en France à 16,5 % et à 1 cc. par kilo, si l'on se sert des gamma globulines d'origine placentaire qui sont dosées à 10 %. Par exemple, chez un enfant de 10 kg, on aura besoin de 6 cc. soit 3 ampoules de 2 cc. de gamma globulines d'origine sérique.

Etant donné le prix élevé des gamma globulines, on peut apprécier le caractère onéreux de ce traitement. Certains auteurs ont utilisé des doses moindres : O'BRIEN injectait 250 mill. par

semaine chez un enfant de 8 mois. JEAN MARIE a pratiqué des injections de 33 mill. par kilo de poids. Pour notre compte, nous avons utilisé des doses de 600 mill. chez un enfant de 10 kg, soit 60 mill. par kilo, après avoir commencé par 300 mill.

Ce qui est certain, c'est que la valeur de chaque échantillon de gamma globulines étant impossible à fixer, il semble qu'il faille tâtonner et utiliser dans chaque cas la dose minimum permettant une amélioration clinique ; en commençant par 100 mill. par kg, il semble qu'on prenne la moyenne qui a donné aux divers observateurs le plus de résultats ; on diminuera ou on augmentera cette dose par la suite, en tenant compte de l'évolution.

c) - Le rythme des injections.

Il est également difficile de fixer un rythme aux injections de gamma globulines. Nous avons déjà vu que l'apport du traitement a été fait, suivant les auteurs, une fois par mois, tous les 15 jours, toutes les semaines. Nous avons dans notre observation également commencé à faire des injections une fois par mois ; la survenue de nouvelles poussées trois semaines après la piqûre nous amena à rapprocher les injections en même temps du reste qu'à augmenter leur dosage ; et nous sommes arrivés ainsi à pratiquer tous les 5 jours l'injection de 600 mill. de gamma globulines. Dans la période de rémission de 5 mois que nous avons obtenue, les gamma globulines furent faites une fois par semaine, puis tous les 10 jours. Et il était impossible de rester plus de 10 jours sans injections, sous peine de risquer l'apparition d'une poussée.

Bref, de même que pour la dose, seule l'action sur la courbe thermique pourra permettre, dans chaque cas particulier, de préciser la fréquence des piqûres.

Il reste que parfois les gamma globulines ont une action insuffisante ou parfois, après une période d'efficacité, semblent épuiser leur action. Dans ces cas, il faut théoriquement commencer par augmenter considérablement, jusqu'à effet, la dose de gamma globulines. On se heurte alors à des difficultés pratiques comme le prix du produit. Mais, si malgré cette augmentation des doses les poussées se reproduisent, on est alors obligé d'abandonner les gamma globulines et de se contenter du traitement des accidents infectieux par les antibiotiques.

2°) - Les antibiotiques :

C'est grâce à eux, nous l'avons déjà répété, qu'on a pu obtenir la survie des malades, et par conséquent, permettre le diagnostic de la maladie. Ils restent encore un traitement majeur ; ils ont très souvent une action rapide, surtout sur les accidents mineurs et fréquents qui font partie de la vie de ces malades. C'est

une notion retrouvée dans maintes observations que l'efficacité immédiate de l'antibiothérapie. Nous avons déjà dit qu'un fait nous avait paru caractéristique chez notre petit malade au cours des deux premières années ; il suffisait d'une petite dose de Pénicilline, de Chloromycétine, voire même de sulfamides en suppositoires, pour assurer l'apyrexie. A la longue, cependant, et quand furent apparues des localisations graves, pulmonaires, ostéo-articulaires, il fallut pour les juguler, des doses massives d'antibiotiques et même associer antibiothérapie et corticothérapie. Finalement, le phlegmon diffus du plancher de la bouche qui l'emporta, se révéla insensible à un traitement intensif par les antibiotiques associés à la Cortisone.

Nous rapprocherons de nos remarques celles de GILLY qui, dans l'un de ces cas, dit avoir assisté également à l'épuisement progressif des différents antibiotiques, aucun d'eux ne suffisant à enrayer l'évolution récurrente des infections staphylococciques. Dans le cas de HAYLES et KEYDAN, même échec définitif de l'antibiothérapie.

Donc, si la note curative des antibiotiques a été soulignée, elle peut à la longue, faire place à l'impuissance absolue.

Que dire des antibiotiques sur le plan préventif des poussées?

La note générale à ce sujet est pessimiste. Ils n'empêchent pas les récidives. Nous y avons eu recours à plusieurs reprises en prescrivant pendant un certain temps des comprimés sulfamidés, puis en faisant un traitement prolongé de Chloromycétine en suppositoires et finalement, en utilisant la Pénicilline-retard à la dose de 1.200.000 unités tous les 15 jours. Ces essais sont restés inopérants. Il est cependant permis de les refaire ; en particulier, des injections de Pénicilline-retard pourraient peut-être associées assez précocément à la thérapeutique par les gamma globulines.

Quant à la Corticothérapie, elle peut, comme nous venons de le signaler, être utilisée lors des infections graves résistant aux antibiotiques. C'est sans doute là son principal intérêt. Nous avons tenté pendant deux mois d'en faire un traitement de fond, sous forme de Deltacortisone. Le fait qu'elle avait été associée aux gamma globulines a empêché de tirer une conclusion valable. Ce qui est certain, c'est que lorsque la maladie s'est aggravée, nous ne sommes pas parvenus à enrayer les poussées par ce traitement de fond, associant gamma globulines, antibiotiques et Deltacortisone. Son rôle paraît donc, autant qu'on peut se former une opinion sur un seul cas, assez limité.

Enfin, en dépit de l'assertion commune que, chez ces malades, les vaccinations ne parviennent pas à permettre la production d'anticorps, nous avons tenté des injections de vaccin triple :

anti-diphtérique, tétanique, coquelucheux, dont l'enfant a reçu 6 piqûres de 2 cc. L'amélioration provisoire que nous avons eue à l'époque, a peu de chances d'être mise sur le compte de la vaccination, car les bases habituelles du traitement n'avaient pas été abandonnées et l'absence persistante de gamma globulines aux électrophorèses confirme cette manière de voir.

EN DEFINITIVE : si nous pouvons nous permettre d'établir un schéma thérapeutique, nous dirons :

- essayer de prévenir les poussées par des injections de gamma globulines en commençant par 100 mill. par kilo de poids et en faisant une injection tous les mois, tous les 15 jours ou toutes les semaines, suivant les résultats obtenus. Y ajouter éventuellement tous les 15 jours une injection de Pénicilline-retard.

- Lors des poussées, se contenter de la dose d'antibiotiques la moins toxique possible pour aboutir à l'apyrexie.

- Dans les accidents graves, associer les antibiotiques et La Cortisone.

- DIAGNOSTIC -

Nous serons assez brefs sur le diagnostic. Nous ne revenons pas sur le diagnostic positif de ces cas, sinon pour dire qu'il se fonde :

a) - avant tout sur la notion de poussées fébriles et d'accidents infectieux répétés datant des premiers mois ou années de la vie, pour lesquels l'ensemble des examens habituels ne trouve aucune explication.

b) - sur l'absence apparemment totale de gamma globulines sur le tracé électrophorétique, à la condition d'associer toutes les fois que c'est possible, deux types d'électrophorèses : l'électrophorèse sur papier et l'électrophorèse libre, éventuellement méthode immuno-chimique.

c) - sur l'action habituellement nette du traitement par les gamma globulines, au moins pendant un certain temps.

Deux types d'affections sont à éliminer :

- d'une part, les multiples autres causes d'infections.
- d'autre part, les autres hypogammaglobulinémies.

1°) - Les autres causes d'infections : Il va sans dire que, pendant les premiers mois de la vie, on aura éliminé une bacilliose, une infection urinaire, une oto-antrite latente ou prolongée, une infection méningée, un hématome sous-dural, une tumeur maligne, une hémopathie, une réticulose, causes essentielles parmi d'autres états fébriles chez l'enfant.

2°) - Les autres hypogammaglobulinémies :

a) - Une première cause d'erreur réside chez le jeune enfant dans le fait que, pendant plusieurs mois, notamment de 3 à

9 mois, les gamma globulines sont souvent déficientes et cela d'une façon normale, physiologique. Ces faits sont plus fréquents encore chez les prématurés. Ils sont d'ailleurs, une indication à injecter des gamma globulines, s'il survient chez de tels enfants des poussées infectieuses. Mais le fait capital, c'est qu'au bout de quelques mois, l'électrophorèse va montrer un pic progressivement croissant de gamma globulines.

Nous en rapprocherons les hypogammaglobulinémies transitoires ; il nous a été donné au cours d'examens systématiques, par exemple dans les dyspepsies aiguës, d'en rencontrer plusieurs et, divers auteurs (ROYER et CORBEEL) remarquent qu'il est difficile de savoir si l'hypogammaglobulinémie a favorisé l'infection ou si, au contraire, elle est liée à cette dernière par blocage momentané de la synthèse des gamma globulines.

b) - il existe, d'autre part, des hypogammaglobulinémies du jeune enfant rencontrées dans trois circonstances spéciales :

- l'une est le néphrose lipofidique où la diminution des gamma globulines est un fait devenu classique,

- l'autre, l'hypoprotidémie essentielle, affection qui se présente habituellement sous forme d'oedèmes extrêmement importants, liés à la baisse considérable des protides sanguins, oedèmes qui évoqueraient à première vue un état néphrotique si l'absence d'albuminurie ne venait pas immédiatement rectifier le diagnostic.

Dans ces cas où la pathogénie est pleine d'inconnues, on observe très inconstamment, une hypogammaglobulinémie. Cela a été signalé, notamment par LEVESQUE et COFFIN, par DELAITRE et FONTY ; ces derniers ont présenté ainsi le cas d'une enfant de 22 mois, atteinte d'anasarque, dont le taux des protides sanguins était de 29 gr avec seulement 6 ctgr d'albumine dans le liquide céphalo-rachidien, et où l'électrophorèse montrait un chiffre très bas de gamma globulines. Fait intéressant, la malade guérit à la suite de perfusions de plasma ; les protides se restaurèrent à 53 gr, mais les gamma globulines restèrent très diminuées.

Enfin, dernière circonstance dans laquelle peuvent se rencontrer les hypogammaglobulinémies : ce sont les hypoprotidémies d'origine carentielle, telles qu'elles résultent dans nos pays, d'un régime abusif, trop longtemps poursuivi, à base de bouillies à l'eau ou au bouillon de légumes, prescrit à l'occasion de troubles digestifs à rechutes ou d'eczéma. Là encore, l'hypogammaglobulinémie est un fait très inconstant, mais il a été signalé par KREBS aux Etats-Unis, DELAITRE et COUTEL l'ont observé deux

fois sur 10 observations publiées. La guérison de la maladie s'accompagne d'une restauration des gamma globulines. Dans un cas, lors d'une poussée infectieuse de l'eczéma, on observait brusquement sur l'électrophorèse un pic de gamma globulines avec Kunkel sulfate de zinc à 70.

En tout état de cause, tous ces cas d'hypogammaglobulinémies s'éloignent des agammaglobulinémies congénitales par un fait majeur : la diminution considérable du taux des protides.

Reste à dire un mot sur les agammaglobulinémies acquises.

Ce fait déborde la pathologie infantile : sur 19 cas retrouvés par GILLY, le malade le plus jeune avait 16 ans. Nous n'y faisons allusion que pour la raison suivante : l'agammaglobulinémie congénitale a pu, comme nous l'avons vu, parfois être découverte tardivement (23 ans : JULIEN MARIE, 26 ans : JACOBSON) et dans ces cas de découverte tardive, le diagnostic pourrait se poser entre une origine congénitale et une origine acquise. C'est alors l'histoire des malades, suivant qu'elle montre ou non des incidents infectieux répétés dans la petite enfance, qui tranche la question.

Signalons qu'à propos des agammaglobulinémies acquises, un certain nombre de faits ont été mis en évidence : l'atteinte dans la même proportion des deux sexes, la fréquence plus grande que dans les agammaglobulinémies congénitales de troubles intestinaux, l'absence d'élévation de la sédimentation globulaire, même dans les poussées infectieuses, la possibilité de splénomégalie (GRAND et WALLACE), l'intensité moins grande de l'agammaglobuline que dans les formes congénitales, la possibilité enfin de pouvoir par la vaccination faire apparaître un taux, du reste peu élevé, d'anticorps.

EN DEFINITIVE, de cette revue rapide du diagnostic, retenons qu'il est assez facile d'éliminer des causes d'erreur liées à une agammaglobulinémie transitoire au cours des hypoprotidémies ou acquises à partir du moment où chez un jeune enfant atteint d'infections répétées, ne présentant pas de baisse des protides, on pratique à plusieurs semaines d'intervalle, l'examen relativement simple que constitue l'électrophorèse.

- CONCLUSIONS -

L'intérêt majeur de la découverte de cette entité nouvelle qu'est l'agammaglobulinémie congénitale nous paraît triple :

1°) - Cliniquement, elle vient fournir l'explication d'états infectieux, graves ou bénins à répétition, états infectieux pour lesquels jusque là, aucune cause n'avait semblé satisfaisante. Et cela amène à recommander dans de tels cas, la pratique courante de l'électrophorèse.

L'attention aurait pu être attirée éventuellement par l'existence d'un rapport A/G élevé, quand il est recherché par les méthodes chimiques et par le caractère négatif de la réaction de Kunkel au sulfate de zinc.

2°) - Sur le plan thérapeutique, la découverte de chaque cas permet un traitement logique et efficient par les gamma globulines. Malgré tout, l'agammaglobulinémie est une affection grave ; la thérapeutique par les gamma globulines n'a qu'une valeur substitutive approximative ; son efficacité peut être insuffisante ; surtout, elle est parfois provisoire, et, malgré sa continuation, on assiste à des accidents infectieux et même à une évolution fatale... tel était le cas de notre observation.

3°) - Du point de vue biologique, le problème de l'agammaglobulinémie soulève des discussions théoriques intéressantes sur l'origine même des gamma globulines, sur leur rapport avec les anticorps, sur les relations qui peuvent unir ce syndrome avec d'autres hypogammaglobulinémies de l'enfance, par exemple au cours de l'hypoprotidémie essentielle ou dans les hypoprotéinémies liées à des carences alimentaires.

Vu, le Président de Thèse : Vu, le Doyen de la Faculté :
Prof. JULIEN MARIE, Prof. G. BROUET.

Vu et Permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
Jean ROCHE.

- BIBLIOGRAPHIE -

ALBRIGHT F. - BARTER F. and FORBES A. -

The fate of human albumine administrated intra veinously
to patient with idiopathic hypo Albuminemia and hypoglobu-
linemia.

Trans. Am. Phys : 62, 1949, 204.

ARDRY R. -

Technique de préparation et contrôle des gamma globulines.
Thérapie 9/2, 1954, 183 - 229.

Exploration clinique des protéines sériques.

Ann. Biol. Clin. 10/12, oct., déc. 1952 - 575 - 628.

ARNAUD - SATTANDIER R. - CABANNES R. - LEGENDRE E.
SARFATY R. -

Un cas d'agammaglobulinémie chez un nourrisson.
Soc. Péd. Alger, 9-7-55.

AUBAIN, CLAVERIE -

La gamma globuline : son utilisation prophylactique dans
la maladie infectieuse de l'enfant.

Toulouse Med. 55, 6, 1954 (juin) 465 - 548.

BEDAUX - RAOUL F. (Mme) -

Thèse Paris, 1953.

BENDICH A. et KABAT E.E. -

Immunichemical estimation of the rate of disappearance
of transfused gamma globulin from the blood in two cases
of hypoproteinemia.

J. Lab. Clin. Med. 34, 1949, 1066, 1070.

BENHAMOU E. - POLONOWSKY J. -

Electrophorèse sur papier. Application clinique.
Ann. biol. clin. L/2, 1953, 81-98.

BERNHEIM M. - FRANCOIS R. - BIANCO E. - GILLY R. -

Hypoprotidémie essentielle chez l'enfant. Ses rapports
avec l'hypogammaglobulinémie.
Pédiatrie, Lyon, X, 5, 1955, 507 - 515.

BICLER J.A. and SLOTKOWSKI E.L. -

Pediatrics 7, 24, 1951.

BIWGER M.W. and KEITH N.M. -

General oedema of indeterminate etiology. Report of three
cases.
J.A.M.A., 109, 1 - 6 - 1937.

BLANQUET P. -

Electrophorèse.
Jour. de Méd. de Bordeaux et du S-O. (Bordeaux)
132/2, 1955 (février) 100-104.

BOUND J.P. and HACKETT W.R. -

Idiopathic hypoproteinemia oedema and amino aciduria in
an infant.
Arch. Dis. Child, 28, 138, 1953, 104-109.

BRUTON O.G. -

Agammaglobulinemia.
Pediatrics IX, 6, 1952 (june), 722 - 728.

BRUTON O.G., APT L., GITLIN D. and JANEWAY C.A. -

Absence of serum gamma globulines.
Ann. J. Dis. Childs 84, 5, 1952 (nov.) 632-636.

BUSSARD A. -

Sur une technique d'électrophorèse en gélose. Ses avantages
par rapport à l'électrophorèse sur papier. Application
au sérum humain.
Communication à l'Acad. des Sciences, séance du
8-12-54.

CHAPEL A.K. -

Agammaglobulinemia. Report of a case and review of the

litterature.

J. of lowe Stade Med. Soc. L5, 3, 1955 (march) 132-137.

CHASEAGNE P. -

Utilisation thérapeutique de la gamma globuline en dehors de la P.A.A.

Thérapie 1954, 9, 235-250.

COLLINS M.D. - DUDLEY M.D. -

Agamma globulinemia and bronchiectasis (two cases in adults with autopsy findings).

New England J. of Med. Boston, 252 : 7 (17-2-55)
255-259.

COMBER R. -

Hypogammaglobulinémie et pyodermite.

Réunion Lyonnaise de Pédiatrie 20-11-55.

COOWS A.M. - LE DUC E.H. and KAPLAN M.H. -

Localization of antigen in tissue cells. The fate of injected foreign proteins in the mouse.

J. Exper. Med. 93 - 1951 - 173-188.

COPE Cl. and GOABY H.K. -

Study of case of idiopathic hypoproteinemia.

Lancet 1935/1 - 1.038.

CORBEEL L - MALBRAIN de WISSCHER -

Hypoprotinémie essentielle chez l'enfant.

Acta Paed. Belg. 8, 6, 1954 - 337-348.

CORBBEL L. - LAHEY E. - GUEST G.M. -

L'hypogammaglobulinémie chez l'enfant.

Arch. Franç. Péd. XI, 6, 1954 - 561-578.

CORNETET A. -

Les gammaglobulinémies.

Thèse Paris 1955.

CRABBE J. -

A propos du mécanisme de l'action inhibitrice exercée par la Cortisone sur la résorption des anticorps.

Rev. d'Immunol., 1954, 18, nà 5 - 6, 399-407.

CRAIG J.M. - GITLIND D. - JEWETT I. -

The reponse of lymph. modes of normal and congenital
agammaglobulinemia Children to antigenic stimulation.
Ann. J. Dis. of Child 88 - 5 - 1954 (nov.) 626.

DAGENAIS - PERUSSE P. - STERNBERG - DREYFUS M. -

Gamma globulin in new born infants.
Union med. canad. 84 - 2 - 1955 (feb.) 199-202.

DANCIS J. - KUNT H.W. -

Etudes sur l'immunologie de l'enfant nouveau né.
Pédiatries 4 - 1954 (4) - 339.

DARROW D.C. and CARY M.K. -

Serum albumin and globulin of newborn premature and
normal infants.
J. Ped. 3, 1933, 573.

DEBRE R. - ROYER R. - LESTRADE T.H. et REISSER D. -

L'hypoprotéinémie idiopathique de l'enfant.
Sem. des Hôpitaux 29 - 104-53 - 1899.

DELAITRE et FONTY -

Un cas d'hypoprotéinémie d'apparence essentielle avec
hypogammaglobulinémie chez un enfant de 2 ans.
Arch. F. de Pédiatrie, 6, 1954, 641-643.

DELAITRE et FONTY -

Agammaglobulinémie et infections récidivantes chez l'enfant.
Ste. Méd. Hôpit. Paris, février 1955.

DELAITRE et COUTEL -

Hypoprotidémie carentielle du nourrisson. A propos de
10 observations.
Ste Pédiatrie, avril 1957 (A paraître dans Arch. Péd.)

DENT C.E. -

Exposé annuel de biochimie, série XIII.

DONNOUCH O'BRIEN M.D. -

Agammaglobulinemie. Proceeding of the Royal Society of
Med.
(Section of Pediatrics) 18, 336, 1954.

DREVON B. - PIGEAUD H. et DONIKIAN R. -

Sur les protéines du sérum du nouveau-né.

Bull. Soc. Chimie Biol. XXXVII, 56, 1955, 613-617.

DREVON B. - DONIKIAN R. -

Précisions obtenues dans l'électrophorèse sur papier des protéines sériques. Etude statistique.

Bull. Soc. de Chimie Biol. XXXVII, 56, 1955, 605-613.

DULONG de ROSNAY CH. -

Gamma globulines et maladies infectieuses.

Journal de Médecine de Bordeaux et du S.O. 131, 1954
(août) 783-790.

DUMAS J. et C. -

Bactériologie médicale.

Coll. Med. Cli. à révision annuelle.

DUMONT -

Etude critique de l'électrophorèse de zone sur papier.

Thèse Lyon 1955.

DURRUM E.L. -

Microelectrophoretic and microionophoretic technic.

Ann. Chem. Soc. 72, 1950, 2943-2948.

DVORAK V.J. and Coll. -

Ein fall von idiopathoscher hypoalbuminemia mit aminoaciduria beim Sangling.

Helv. Paed. Acta. 3, 1954, 258-263.

ENSELME J. et DREYFUS J. Cl. -

Séméiologie électrophorétique des protéines du plasma sanguin et de l'hémoglobine.

Coll. Scientif. Lyonn. Camugli Ed. Lyon 1955.

ENDERS J.F.X. -

The concentration of certain antibodies in globulin fractions derived from human blood plasma.

J. Cli. Invest. 23, 1944 (july) 510.

FAGRAEUS A.D. -

Antibody formation in relation to the development of plasma cells.

Acta Med. Scand. Suppl. 204, 1, 122, 1948.

FALK W. - LARON Z. -

Idiopathic hypoproteinemia.
Annales Paedietrici 184/2/1955, 89-100.

FANCONI G. -

Schwetz, Med. Wschr, 76, 1946, 791 et Deutsch, Med.
Wschr 78, 1, 1953.

FISCHER B. -

Reant contributions of electrophoresis to clinical pathology.
Ann. J. Clinic. Path. 23, 1953, 246.

FONTAN A. et MARTIN Cl. -

Hypoprotéidémie essentielle de l'enfant avec hyperamino-
acidurie.
Pédiatrie X, 5, 1955, 515-527.

FRIED T. et HENEY W. -

Deficiency in gammaglobulin with oedema and hypoprotei-
nemia.

Pediatrics XIV, 1, 1954 (july) 59-63.

Les gamma globulines et la médecine des enfants,
S. de décembre 1954. Centre International de l'enfant.

GASTINEL P. -

Précis de bactériologie médicale.
Manon Edit. 1949.

GILDER S.S. et LEWIN J. -

Courrier Centre International de l'enfance. 2 - 1952
181.

GITLIND and JANEWAY C.A. -

The dynamic equilibrium between circulating and extravas-
cular plasmoproteins.
Science 1953, 118, 301-302.

GOLDLOOM A. -

Leçon sur l'hypogammaglobulinémie à la Clinique
Médicale des Enfants, Paris, avril 1954.

GOOD R.A. - KELLEY V.C. -

Adrenal cortical function in patients with agammaglobuli-
nemia.

Proc. of the Soc. for Exper. Biol. and Med. (New York)
88, 1, 1955 (january) 99-101.

GOOD et MAC LACHLAN -

Lancet 1950 - 1039.

GOOED R.A. -

Absence of plasma-cells from bone marrow and lymph nodes following antigenic stimulation in patients with agammaglobulinemia.

Revue d'Hématol. (Paris) 9, 1954 - 502-503.

GOOD R.A. cont

Agammaglobulinemia an experimental study.

Ann. J. of Dis. of Child. 88 - 5 - 1954 (nov.) 625.

GOOD R.A. - VARCO R.L. -

Succenful in a child with agammaglobuline-
mia. Studies on agammaglobulinemia.

J. Ann. Med. Ass. 157, 26 - 2 - 1955 713-716.

GRABAR P. -

Les globulines du sérum sanguin.

Ann. Inst. Pasteur, 1950, 79, 640.

Que sont les gamma globulines ?

Thérapie, 9, 2, 1954, 163, 181.

GRABAR P. - BURTIN P. -

L'analyse immunoélectrophorétique. Premiers résultats obtenus avec des sérums pathologiques.

Presse médicale 63, 38, 1955 (25 mai) 804-805.

GRANT G.H. - WALLACE W.D. -

Agammaglobulinemia.

Lancet 267, 6840, 2 oct. 1954, 671-673.

GREEN H. - ANKER H.S. -

On the synthesis of antibody protein.

Bioch. Bioph. Acta 1954, 13, 365-373.

HALL T.C. - RAIMONDO V.D. -

Acquired sensitivity to human albumin following albumin treatment of idiopathic hypoproteinemia.

Ann. Int. Med. 40, 1954, 1017-1023.

HALLMANN N. - KAITH O.J. -

Electrophoretic studies of plasma proteins in severe infantile gastro enteritis.

Scandinavia J. Clin. Lab. Inv. 4, 1952 89-97.

HARRIS J.R. - SCHICK B. -

The use of gamma globulin in infections refractory to antibiotics.

J. of the Mount Sinai Hosp. (New York) 21 (3), 1954 (oct.), 148 - 161.

HAUROWITZ F. -

Symposium sur la biogénèse des protéines.

IIème Congrès Inderm. Bioch. Paris, 1952 - 56.

HAYLES A.B. - STICKLER G.B. - Mac KENZIE B.F. -

Decrease in serum gammaglobulin. Report of 3 cases.

Pediatric, XIV, 5, 1954 (nov.) 449-454.

HEDLUND P. -

Infection staphylococciques résistantes aux antibiotiques.

Nord Med. Stockholm 52/43, 21-10-1954, 1471-1473.

HENRY-KEMPE C. -

Vaccins immune gammaglobulin.

Ann. J. of Dis. of Child 88, 5, 1954 (nov.) 663.

HERTZOG F.V. - EMIRA N.Y. - FAUST -

Edema associated with temporary idiopathic hypoproteinaemia.

J. Pediatrics 36, 1950, 641-645.

HOMBURGER et PETERMAN -

Studies of hypoproteinemia II familial idiopathic dysproteinemia.

Blood IV, 10, 1949 (oct.) 1.083-1.108.

HOMOLKA B.J. - MYDLIL V. -

Blood proteins in infants from a quantitative and qualitative.

Ann. Paediatrici 185, 1955, 129-141.

MUTH F. -

Lymphocyten system wachstum und infection sabarechr.
Ztschr. Kinderh. 73, 1953, 229.

ILLINGWORTH and FLINGH -

Temporary gearalized oedema of obscure origin.
Arch. of Dis. in Child, XXIX, 148, 1954 (déc.) 513-515.

Chronic generalized oedema and hypoproteinemia of obscure origin

Arch. of Dis. in Child, XXIX, 148, 1954 (déc.), 506-512.

JACOBSON H.E. -

Agammaglobulinemia.
Nord, Med. Stockolm, 52, 37, 990-54, 1273.

JANEWAY Ch. A., CRAIG, DAVIDSON et coll. -

Hypergammaglobulinemia associated with severe recurrent and chronic non specific infection.

Ann. J. of Dis. of Child, 83, 3, 1954 (sept.) 388.

JANEWAY C.A. - APT L. - GITLIN D. -

Agammaglobulinemia.
Tr. Ass. Amer. Physiciens 66, 1953, 200 - id.
Meeting of Assoc. Ann. Physi. Atlantic City 1953.

JAYLE M.F. -

Données nouvelles sur l'analyse des protéines plasmatiques en clinique.

Sem. Hôp. Paris, 30, 75, 1954, 4159-4163.

JEAN R. -

Hypo ou agammaglobulinémie isolée chez l'enfant.
Pr. Méd. 61, 40, 1953 (juin), 820.

JEUNE M., SOHIER R., CARBON R. et CHALUTFF -

Vaccine tardivement généralisée et développée sur un eczéma apparu postérieurement à la vaccination.

Pr. Méd., 63, 46, 1955, 962-964.

JOHANSEN A.H. -

Hypoproteinemia.
Acta Path. et Microb. Scandin., 37, 1938, 272-289.

JONNISON B.J. and LAGER K. -

Severe hypoproteinemia probably caused by hepatic damage.
Acta Pediat. 39, 1950, 65.

JUBB A. -

Brit. Med., J. 191, 1943.

KARTE H. -

Electrophorese der Blutserum proteine im Säglingsaltes.
Z. Kinderheilk, 73, 4, 1953, 467-480.

KAUDE J., WINS G., KARaulNICK -

Deutsche Medizinische Wochenschrift Stuttgart 79,
31, 32, 1954, VI, 1183-1186.

KEIDAN S.E. - Mc CARTHY K., HAWORTH J.C. -

Fatal generalized vaccinia with failure of antibody production
and absence of serum gammaglobulin.

Arch. Dis. Childr. XXVIII, 138, 1953, 4, 110-116.

KNAPP EL. - ROVTH J.L. -

Electrophoretic studies of plasma proteins in normal
children.

Pediatrics, IV, 1949, (oct.) 508-514.

KORVER G. -

Ergebniss über gamma-hypoglobulinämie (Résultat d'étude
sur l'hypogammaglobulinémie).

Klin. Wchsc, 31, 43, 44, 1953, 1036-1040.

KREBS E.G. -

Depression of gamma globulin in hypoproteinemia due to
malnutrition.

J. Lab. Clin. Med. 31, 1946 (january) 85-89.

KULNEFF N., PEDERSEN H., WALDEN-STROM J. (Bâle) -

Trois cas d'agammaglobulinémie.

Schweizerisch Medizinische Wochenschrift 85, 16,
16 mai 1955, 363-368.

KUNKEL Henry, TISELIUS A. -

Electropjoresis of proteins on filter paper.

The Journal of General Physiology 35, 1951, 89, 118.

LANG N. -

Ein Verfahren zum Nachweis von Reaktionem vom typ des Antigen antikörperbindung.

Klin. Wochr, 33 (1-2), 1 (janv.), 55, 29-30.

LANG N., SCHETTLER G., WILDHACK B. -

Über ein Fall agamma-globulinämie und verhalten parenteral zugeführten radioactive markierten gamma-globulines in serum.

Klimsche Wochenschrift, 32, 35/36, 1954, 9, 856-863.

LASKI B., SASS - KORSTAK and HILLMANN A. -

Cyclic neutropenia and agammaglobulinemia.

Ann. J. of Dis. of Child., 88, 6, 1954 (déc.) 820-821.

LAURANCE B., CUNLIFFE A.C. and DUDGEON J. -

Arch. of Dis. in Child. 27, 482, 1952.

LAURANCE B. -

Lancet, 267, 1954, 872.

LEVESQUE J. - COFFIN R. - DUPLAY - DEHELLY - BRIAZRD - SEBOUCQ et Melle RENANT -

Hypoprotéinémie essentielle avec agammaglobulinémie chez un enfant à la naissance.

Arch. Fr. Péd., X, 8, 1953, 879-882.

LEWIN J. -

Thérapie IX, 5, 1954.

Les gammaglobulines et leur usage thérapeutique.

Revue du Patricien IV, 32, 1954 (déc.) 3021-3028.

LONGSWORTH L.C. - CURTIS R.M. and PEMBROCKE R.H. -

The electrophoretic Analysis of Maternal and Fetal Plasma and Serum.

J. Clin. Investigation, 24, 1945 (january), 46.

LUBSCHEZ R. -

Immunologic and biochemical studies in infants and children with special reference to rheumatic fever. Electrophoretic patterns in blood in normal children.

Pediatrics, 2, 1948, 570-583.

MAC FARLANE R.G. - BIGGS R. -

Fibriolysis its mechanism and signifiante.
Blood 3, 1948, 1167-1187.

MACHEBOEUF M. -

Les protéines du plasma sanguin normal.
XXVIIème Congrès Français de Médecine 5-48.

Julien MARIE et ETIENNE P. -

L'agammaglobulinémie congénitale.
Annales de Pédiatrie de la Sem. Hôp., n° 27 (20-3-57).

MC QUARRIE I. - GOOD R.H. -

The clinic signifiante of congenital deficiences of specific
plasma proteins.
Archives de Pédiatrie del Uruguay XXVI/2, 1953, 192-
210.

MANCIA M. -

Contributio allo studio plasma proteine del sangue moder-
no e foetale con l'electroforesi su carta.
Policlino, Sezione Pratica (Rome), 61, (37), 13 sept.
1954, 1197-1204.

MARCUSSEN P.V. -

Hypogammaglobulinemia in pyodermie gangrenosum.
J. Invest. Derm. 24 (3), Mar. 1955 - 275-280.

MARTIN E. - SCHEIDEGGER, GRABAR P. - WILLIAMS -

Agammaglobulinemia, A congenital defect.
The Lancet, Londres, 267, 6848, 1954 (27 nov.),
1094-1095.

MARTIN - DUPAN R. - SCHEIDEGGER J. - ROULET H. -

Etude électrophorétique des protéines sériques chez le
prématuré pendant les quatre premières années de sa vie.
Modification du taux de la gamma-globuline sous l'effet
des transfusions et d'injections de gamma-globulines.
Arch. Fr. Ped., 10, 10, 1953, 1013-1025.

MEDECINE et HYGIENE -

L'absence de gamma globulines.
Genève 13, 284 (10-2-1955) 46.

MELENDRO CHIVO J. -

La gamma globuline et la résistance aux infections.
Medicina Clinica Barcelona, 24, 2 (février 1955) 96-98.

MENZEL A.E.C. - KESSLER W.R. - COOKE R.A. - MYERS P. -
Journ. Allergy, 1952, 23, 483.

MESSINGER M.J. -

Generalized oedema associated with hypoproteinemia.
Canadian M.J., 55, 1946, 381.

MEYER W.K. - TAYLOR F.H.L. -

Hypoproteinemia probably due to deficient formation of
plasma proteins.
J.A.M.A. 1933, 191, 198.

MONCKE C. -

Agammaglobulinémie essentielle.
Schweizerische Medizinische Wochenschrift (Bâle),
84, 36, 1954 (sept.), 1033-1035.

MOZER -

Cortisone et maladies infectieuses.
Médecine et Hygiène (Genève), 12, 267, 1954 (juin),
203-204.

O'DONOVAN D.K. - Mc GRATH and GALVIN C. -

Hepatic discuse with chronic oedema.
Irish J. Med. So., 1950 - 299.

ORLANDINI O. - SASS - KORTSAK A. and EBS -

Serum gamma globulin levels in infancy.
Ann. J. Dis. Child, 84, 1952, 632.

OSBORN J. and DANCIS J. -

Studies of the immunology of the new born infant.
Pediatrics 9 (june) 1952, 6, 736-744.

PARK W.H. -

Use of Schiel Test before and after injection of toxin-anti-
toxin for immunization.
New York State J. Med. 26, 347, april 1926.

PARK W.H. -

Active immunization against diphteria.
Ann J. Dis. Child, 32, 709, nov. 1926.

PONS J. -

La gammaglobuline Umane ed il loro impiego in terapia.
Minerva Med. (Torino), 47 (16), 24 feb. 1955 - 522-523.

PORTER R.A. -

The fractionation of Tablit gammaglobulin by position chromatography.
Biochemical Jour. (London), 38 (4) dec. 1954, 39-40.

PRASAD A.S. and KOSA D.W. -

Agammaglobulinemia.
Ann. of Inter. Med. (Lancaster) 41, 3, 1954 (sept.)
629-638.

PRESSMANN D. - SHERMAW B. -

The zone of localization of antibodies.
J. Immunol., 67, 1951, 15-33.

RAFSTEDT S. and SWAHN B. -

Studies of lipids, proteins and lipoproteins in serum from newborn infant.
Acta Paediatr. Scand., 43/3, 1954, 221-234.

REGAMEY E. -

Schweitz Med. Wschr. 21, 1940, 697.

REISER D. -

Contribution clinique à l'étude des hypoprotéïnémies idiopathiques de l'enfant.
Thèse Paris 1952.

ROTH R. - BEHNKE R. and BOUND W. -

Acquired agammaglobulinemia with hypersplenim.
Ann. J. Med. Sc. 229, 1955, 406-412.

RUNDLES R.W. - ARENDS T. - COONRADE -

Anomalous serum proteins in malignant lymphomas and leukemia.
J. Clin. Invest. 32, 1953, 600.

RYTAND D.A. -

Oedema with unexplained hypoproteinemia.
Arch. of Intern. Med. 1942, 69, 251.

SALOMONSEN L. -

Oedema caused by *ignatae*.
Nod. Med. 25, 1945, 727.

SANDFORD J.P. - FAVOUR C.B. - TRIBEMAN M.S. -

Absence of serum gammaglobulin in an Adult.
New Engl. J. of Med. (Boston) 250, 24, 1954/6, 1027
1029.

SCHEIDEGGER J. et ROULET H. -

Applications pratiques de la méthode immunoélectrorétiquée.
Premiers résultats.
Praxis (Berne), 44 (4), 27-1-1953, 73, 76.

SCHEINBERG I.H. -

Clinical implications of plasma fractionation.
Bull. N.Y. Acad. Med. 30, 10, 1954, 735-749.

SCHICK B. and GREENBAUM J.W. -

Edema with hypoproteinemia due to a congenital defect in
protein formation.
J. Pediat. 27, 1945 (sept.), 241-245.

SCHONENBERG H. -

Essentielle hypoproteïnémie mi-tétanique.
Ann. Paediatrici (Suisse), 182/6, 1954, 355-372.

SCHULTZE E. -

Agammaglobulinémie.
Deut. Med. Wschr., 80 (7), 18 fév. 1933, 260-261.

SELTZER G. - BAROW S. et TOPOREK M. -

Hypogammaglobulinémie idiopathique et agammaglobulinémie.
Revue de la littérature et rapport d'un cas.
New Engl. J. of Med. (Boston) 252/7 (17-2-55) 252
255.

SPAIN D.M. - BRADES V.A. - GREENBLATT I.J. -

Possible factor in sudden and unexpected death during infancy.

J.A.M.A. (Chicago) 156, 3, 1954 (sept.), 246-247.

STERN K.G. and REIMER R.M. -

Electroporesis in Medicine.

Yale J. Biol. Med. 19, 1946, 67-99.

TANIS A. -

Hypergammaglobulinemia.

Child Mem. Hos. Chicago, 12-11-1954, 3569-3574.

TAYEAU F. - NEUZIL E. -

Les hypoprotéinémies.

XXVIIème Congrès Français de Médecine, pp. 53-89.

THOMPSON W.H. - Mc QUARRIE - IRVINE and BELL E.I. -

J. Pediat., 9, 1936, 604-619.

VARGUES R. et Melle LABORSSE S. -

Etude physique, chimique et biologique de l'euglobuline
1 de Sandor (Euglobuline gamma lente)

Pr. Med. 13-12-1954, 62, 84, 1740-1741.

VERSCHURE J.C. -

Gammaglobulinopénie.

Neder. Tsch. Geneesk (Amsterdam), 98, (40), 2-10-
1954, 2805-2811.

WALL R.L. and SASLAW S. -

Agammaglobulinemia in adults.

Arch. Int. Med. 95 (1), 1955, 33-36.

WALLENIS G. -

Serum proteins and agglutinin in a case of typhoid fever
with severe hypoproteinemia.

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1, 1949, 33.

WEINER W.A. -

Agammaglobulinemia.

Lancet (Londres), 267, 27-11-1934, 1128.

WILLIAMS C.A. and CRABAR P. -

Immunoelectrophoretic studies on serum proteins.

J. Immunol., (Baltimore), 74, (2), feb. 199, 158-168.

WYNGAARDEN J.B. - CRAWFORD J.D. -

Idiopathic hypoproteinemia.

Pediatrics, IX, 7, 1952 (june) 729-735.

ZINGHER A. -

Immunization of infants against diphtheria.

Ann. J. Dis. Child, 16, 83 (août 1918).

ZINNEMAN H. -

Agammaglobulinemia.

Med. Grand Rounds 11-12 (Aug.) 1953.

ZINNEMAN H.H. - HALL W.H. and HELLER -

Agammaglobulinemia.

J.A.M.A., 1956, 15, 1954 (dec.) 1390-1393.

- SUPPLEMENT A LA BIBLIOGRAPHIE -

BARRET B., VOLWILLER W. -

Agammaglobulinemia and hypogammaglobulinemia the first five Years.

J. Am. M; Ass. 164 (8), 22 june 1957, p. 866-70.

BERNHEIM M., FRANCOIS R., GILLY R. -

Les insuffisances en gamma globulines : à propos de deux observations. L'agammaglobulinémie congénitale : leur rôle dans les infections du premier âge.

Sem. Hôp. Paris, (33/4/1), 20 janvier 1957.

BALCK G.E. -

Case report : Congenital Agammaglobulinemia.

J.M. Ass. Georgia 46 (8), aug. 1957, p. 380-2.

CARSON M.J., DONNELL G.N. -

Vaccinia Gangrenosa ; a case in a child with hypogammaglobulinemia.

California M. 85 (5) nov. 1956, p. 335-339.

FREUNDLICH E. -

Agammaglobulinemia. Report of a case.

J. Pediat. St-Louis, 50 (4), april 1957, p. 475-9.

GITLIN D., JANEWAY C.A. -

Agammaglobulinemia congenital, acquired and transient forms.

Progr. Hemdt. N.-York, Vol. I, 1956, p. 318-29.

JANEWAY C.A., GITLIN - GRAIG J.M., GRICE D.S. -

Collagen Disease in patients with Congenital Agammaglobulinemia.

Tr. Ass. Am. Physicians Vol. 69, 1956, p. 93-7.

JULIEN MARIE et ETIENNE P. -

L'agammaglobulinémie congénitale.

Annales de Pédiatrie de la Sem. Hôp., n° 27 (20-3-57)

LINDELL -

Infektionsbenägenhet och agammaglobulinémi.

Sven. Läk Tidn. (43) 53, 26 oct. 1956.

PORTER H.M. -

The demonstration of delayed reactivity in congenital Agammaglobulinemia.

Ann. N.-York Acad., Sc. 64 (5), 22 mars 1957,
p. 932-S, Discussion p. 935-6.

ROYER et CORBEEL -

Les modifications de la Gammaglobulinémie et leur intérêt en pédiatrie.

Ann. de Pédiatrie, Sem. des Hôp., n° 11/2, 20 fév. 56, 622/ p. 106.

CORBEEL et ROYER -

Méthode d'étude de la Gammaglobulinémie en Pédiatrie clinique. Séminaire sur les gammaglobulines.

C.I.E. Paris, 1 vol., Masson Edt., 1955, p. 131.

CORBEEL et ROYER -

Origine et métabolisme des γ globulines.

Séminaire sur les gammaglobulines.

C.I.E. Paris, 1 vol., Masson Edt., 1955, p.111.

RUFFIER J., DUCAS J. -

Une réaction d'hémagglutination passive pour l'étude des hypo et des agammaglobulinémie.

Sang. Par., 27 (8), 1956, p. 836-7.

SEDALLIAN P., BADON A., FAYOLLE J., ROULHON -

Vaccine généralisée mortelle avec virémie et agammaglobulinémie.

Presse Méd., 65 (15), 20 février 1957, p. 319-21.

SOMERS K. -

Vaccinia Gangrenosa and agammaglobulinemia.

Archives of Disease in childhood. London 32 (163) ;
june 57.

SORENSEN C., PARTINGEN C.N. -

Primary agammaglobulinemia as a case of repeated infection in childhood.

Canad. M. Ass. J. (Montréal), 75 (7) 1 oct. 1956.

SPAIN D.M., BRADESS V.A., GREENBLATT J.S. -

Gamma globulin deficiency in infancy.

Ann. N.-York, Acad. Sc., 66 (1), 10 aug. 1956.

VAN GELDER D.W. -

Clinical significance of alterations gamma globulin level.

South. Med. Journ., 50 (1), janvier 1957, p. 43 à 50.

